T. 53 1960 E & A No 3 (Mai-Juin)

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

COMMONWEALTH INST. OF ENTOMOLOGY LIBRARY 14 NOV 1960 MATERIAL Eu.59 SEPARATE

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Publication périodique bimestrielle

Les Bulletins de la Société de Pathologie exotique paraissent 6 fois par an ; ils sont numérotés de 1 à 6.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France et Communauté française, 45 NF ; Belgique et Luxembourg, 625 fr. belges ; autres pays, $ U. S. A. 12,50.

SOMMAIRE DU NUMÉRO 3

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 395

PRÉSENTATION D'OUVRAGE 397

COMMUNICATIONS 398

Montestruc (E.). — La réactivation par le B. C. G. des lèpres lépromateuses résiduelles, test de blanchiment et de suspension du traitement ? 398

Le Minor (L.), Ravisse (P.) et Drèan (D.). — Un nouveau sérotype de *Salmonella S. mpila* (3,10 : z38 : z42) 402

Besseige (H.), Rigaud (J. L.) et Fourous (E.). — A propos d'une épidémie familiale de leptospirose. . 404

Bertein (J.), Bertharion (J.) et Petithory (J. C.). — A propos de deux cas de leishmaniose ganglionnaire observés en Algérie (*Discussion* : L. Brumpt) 407

Ho-Thi-Sang, Kerbastard (P.) et Ziegler (J. P.). — Observation d'un cas de kala-azar au Tchad. . . 413

Gelsi (R.). — A propos des réactifs à employer dans la malariafloculation. 415

Marill (F.-G.). — Essai de détection de la bilharziose à *Schistosoma haematobium* par intradermoréaction, au cours d'une enquête épidémiologique en Haute-Volta. 416

Roman (E.), Battesti (M. R.) et Charret (J.). — Parasitisme chez un nourrisson de larves hexapodes de l'acarien *Argas reflexus* 420

MÉMOIRES 424

Hannoun (C.) et Panthier (R.). — Application de la méthode des plages en cultures cellulaires à l'étude du virus-vaccin amaril 17 D 424

Levaditi (J.-C.), Destombes (P.) et Grumbach (F.). — Comparaison des lésions macrophagiques et folliculaires de la lèpre et de la tuberculose. Éventualité d'une bactériostase intra-tissulaire. . . 430

Brisou (J.), Peloux (Y.), Cadeillan (J.) et Tysset (C.). — Bacille de Whitmore et *Flavobacterium* protéolytiques pathogènes 435

Brygoo (E. R.) et Segretain (G.). — Étude clinique épidémiologique et mycologique de la chromoblastomycose à Madagascar 443

Nguyen-Vinh-Nien. — Résultats du traitement de 74 cas de mycoses tropicales par le laurylsulfonate de cuprammonium 476

Fagard (P.), Thienpont (D.) et Vandervelden (M.). — Ostéite du maxillaire supérieur due à *Nocardia* sp. chez une vache. 493

Basset (A.) et Basset (M.). — Les teignes du cuir chevelu au Sénégal. Enquête préliminaire. . . . 500

Lamy (L.). — *Dientamoeba fragilis* : recherche, culture, fréquence, intérêt et caractères pathogènes. . 505

Pifano (F.). — Algunos aspectos de la patologia comparada geographica de la leishmaniasis tegumentaria en el tropico americano 510

Fromentin (H.). — Sensibilité aux trypanocides *in vivo* et *in vitro* d'une souche de *Trypanosoma gambiense* normale et des lignées arséno-résistantes. 517

Benex (J.). — Conservation en survie des œufs de *S. mansoni* 526

Bailly-Choumara (H.). — Une espèce nouvelle d'Anophèle du Golfe d'Aden *Anopheles (Myzomyia) azaniae (Diptera, Culicidae)*. Notes morphologiques, systématiques et écologiques. 531

Le Berre (R.) et Itard (J.). — Validité des sous-espèces *Glossina fusca fusca* Walker, 1879 et *Glossina fusca congolensis* Newstead et Evans, 1921. *Diptera, Muscidae* 542

Doby (J. M.), Rault (B.) et Friteau (M.). — Étude de la résistance acquise au lindane chez une souche d'*Aedes aegypti* ayant subi, en laboratoire, une sélection larvaire déterminée pendant cinq générations successives. Comparaison des résultats avec ceux obtenus avec la même souche vis-à-vis du D. D. T. 550

Doby (J. M.) et Friteau (M.). — Étude de la résistance croisée D. D. T.-lindane acquise en laboratoire par une souche d'*Aedes aegypti* 557

Grenier (P.) et Feraud (L.). — Étude biométrique et morphologique de la croissance larvaire chez *Simulium damnosum* Theobald 563

Charmot (G.), Giudicelli (P.), Reynaud (R.) et Rigaud (J. L.). — La dysprotéinémie commune de l'Africain. Essai d'interprétation 582

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES 598

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR. 598

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE. . 601

Cinquante-troisième année 1960 N° 3

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 11 MAI ET 8 JUIN 1960

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 11 MAI 1960

PRÉSIDENCE DE M. H. GALLIARD

BASSET (A.) et BASSET (M.). Les teignes du cuir chevelu au Sénégal. Enquête préliminaire. — BENEX (J.). Conservation en survie des œufs de *S. mansoni*. — BESSEIGE (H.), RIGAUD (J. L.) et FOUROUS (E.). A propos d'une épidémie familiale de leptospirose. — BERTEIN (J.), BERTHARION (J.) et PETITHORY (J. C.). A propos de deux cas de leishmaniose ganglionnaire observés en Algérie. — CHARMOT (G.), GIUDICELLI (P.), REYNAUD (R.) et RIGAUD (J. L.). La dysprotéinémie commune de l'Africain. Essai d'interprétation. — FAGARD (P.), THIENPONT (D.) et VANDERVELDEN (M.). Ostéite du maxillaire supérieur due à *Nocardia* sp. chez une vache. — GELSI (R.). A propos des réactifs à employer dans la malariafloculation. — HO-THI-SANG, KERBASTARD (P.) et ZIEGLER (J. P.). Observation d'un cas de kala-azar au Tchad. — LAGRAULET (J.). Lésions oculaires, biopsies cutanées et localisation des nodules chez les onchocerquiens du Venezuela. — LE MINOR (L.), RAVISSE (P.) et DREAN (D.). Un nouveau sérotype de *Salmonella S. mpila* (3,10 : z38 : z42). —

Marill (F. G.). Essai de détection de la bilharziose à *Schistosoma haematobium* par intradermo-réaction, au cours d'une enquête épidémiologique en Haute-Volta. — Montestruc (E.). La réactivation par le B. C. G. des lèpres lépromateuses résiduelles, test de blanchiment et de suspension du traitement.

SÉANCE DU 8 JUIN 1960

Présidence de M. H. Galliard

Bailly-Choumara (H.). Une espèce nouvelle d'Anophèle du Golfe d'Aden *Anopheles (myzomyia) azaniae (Diptera, Culicidae)*. — Brisou (J.), Peloux (Y.), Cadeillan (J.) et Tysset (C.). Bacille de Whitmore et *Flavobacterium* protéolytiques pathogènes. — Brygoo (E. R.) et Segretain (G.). Recherche sur la Chromoblastomycose à Madagascar. — Fromentin (H.). Sensibilité aux trypanocides *in vivo* et *in vitro* d'une souche de *Trypanosoma gambiense* normale et des lignées arséno-résistantes. — Gamet (A.) et Brunel (M.). Observation peu commune d'un cas de moules bronchiques à *Candida albicans*. — Grenier (P.) et Feraud (L.). Étude biométrique et morphologique de la croissance larvaire chez *Simulium damnosum* Théobald. — Hannoun (Cl.) et Panthier (R.). Application de la méthode des plages en cultures cellulaires à l'étude du virus-vaccin amaril 17 D. — Lamy (L.). *Dientamoeba fragilis* : recherche, culture, fréquence, intérêt et caractères pathogènes. — Le Berre (R.) et Itard (J.). Validité des sous-espèces *Glossina fusca fusca* Walker, 1879 et *Glossina fusca congolensis* Newstead et Evans, 1921. — Levaditi (J.), Destombes (P.) et Grumbach (F.). Comparaison des lésions macrophagiques et folliculaires de la lèpre et de la tuberculose. Éventualité d'une bactériostase intra-tissulaire. — Paviot (J. J.) et Nioguy (C.). Essais d'un vermifuge nouveau l'Hydroxynaphtoate de Bephenium. — Paviot (J. J.), Nioguy (C.) et Santanagopal. L'anémie tropicale dans le sud de l'Inde. — Pifano (F.). Quelques aspects de la pathologie comparée géographique de la leishmaniose tégumentaire en Amérique Tropicale. — Roman (E.), Battesti (M. R.) et Charret (J.). Parasitisme chez un nourrisson de larves hexapodes de l'acarien *Argas reflexus*.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

Nutrition et Alimentation Tropicales. — Recueil des Conférences du deuxième cours de nutrition pour l'Afrique Noire. Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture. Rome, 1957.

La Division de la Nutrition de la F. A. O. fait hommage à la Société du recueil des Conférences du deuxième cours de nutrition pour l'Afrique Noire organisé par la France, la F. A. O. et l'O. M. S.

Ces Conférences associent des connaissances scientifiques de base et des solutions pratiques orientées vers la résolution des problèmes de nutrition, dans les régions tropicales en voie de développement.

Cet ouvrage qui fait honneur aux coordinateurs des Conférences est publié sous la direction de M. Marcel Autret.

COMMUNICATIONS

LA RÉACTIVATION PAR LE B. C. G. DES LÈPRES LÉPROMATEUSES RÉSIDUELLES, TEST DE BLANCHIMENT ET DE SUSPENSION DU TRAITEMENT ?

Par Étienne MONTESTRUC (*)

Dernièrement, Enrique D. L. Jonquières de Buenos Aires (1) posait la question de savoir :

1° Si d'autres auteurs avaient observé comme lui des réactivations de la maladie après vaccination par le B. C. G. chez des sujets lépromateux apparemment guéris, cliniquement et bactériologiquement. Ces réactions se manifestent sous forme de taches de couleur rose ou rose cyanosé, se développant rapidement et sur le tronc et les extrémités, s'accompagnant d'une apparition de petits lépromes disséminés, de 1 à 4 quatre mois après l'administration du B. C. G.

Ces réactivations montreraient la persistance de *M. leprae* dans des foyers invisibles, viscéraux, neuraux ou cutanés et justifieraient par conséquent la prudence de certains léprologues lorsqu'ils discutent du critère de la disparition définitive de la maladie.

2° Si cette réactivation est justifiée pour essayer, par l'administration de B. C. G., de positiver la réaction de Mitsuda, en comparaison du risque qu'il y a de réactiver la maladie.

3° S'il est préférable :

a) de laisser un sujet lépromateux négatif dans un *statu quo* de guérison apparente, en continuant indéfiniment le traitement sulfoné ou bien jusqu'à ce que son Mitsuda se positive ;

b) d'essayer, d'autre part, à une période quelconque de s'assurer de cette guérison par quelque moyen de réactivation ?

Comme notre collègue de Buenos Aires, nous avons également observé des cas de réactivation de lèpres lépromateuses apparemment guéries cliniquement et bactériologiquement, après adminis-

(*) Séance du 11 mai 1960.

tration de B. C. G., au cours d'essais effectués pour positiver la lépromino-réaction tardive.

Nous avons même observé chez des non-lépromateux des réactions du type tuberculoïde suivant de près la vaccination par le B. C. G. (2). Floch, en Guyane Française, a observé les mêmes faits (3) et nos observations sont indiscutablement à comparer avec celles de Bechelli et Quagliato (4) qui ont noté des réactions identiques chez des enfants récemment vaccinés au B. C. G. Dans nos observations, il n'est pas douteux que les sujets ayant présenté ces réactions étaient atteints de lèpre avant la vaccination, atteinte ayant passé inaperçue à un œil inexpérimenté. C'est pourquoi nous insistons depuis toujours sur la nécessité de vacciner au B. C. G. avant tout contact avec le *M. leprae* et, de préférence, à la naissance.

Or, nous avons assisté à plusieurs reprises à une évolution maligne de ces réactivations. Dans un cas, en particulier, nous avons assisté à une évolution inexorable malgré tout le traitement institué : maux perforants plantaires consécutifs à des ostéites récidivantes après intervention sur les métacarpiens, atteinte très forte des sciatiques poplités externes et des cubitaux.

En somme, nous nous trouvons en présence de la même situation que lorsqu'il s'agit de déclencher des réactions lépreuses pour que le sujet en retire un certain bénéfice. Et, de même que nous ne sommes pas maîtres de l'importance et de l'évolution de ces réactions lépreuses, de même nous ne sommes pas maîtres de l'intensité et de l'évolution des réactivations déclenchées par le B. C. G. chez des malades lépromateux stabilisés.

C'est pourquoi nous avons complètement abandonné l'administration du B. C. G. dans le but d'obtenir le virage de la réaction de Mitsuda chez nos malades lépromateux bactériologiquement stérilisés et cliniquement guéris.

Pour les mêmes raisons, nous ne pensons pas qu'il soit justifié de s'assurer de la guérison de la lèpre chez le lépromateux résiduel par une réactivation par le B. C. G. d'autant plus que, par ailleurs, cette réactivation est souvent absente dans des cas paraissant stabilisés et qui, ultérieurement, présentent des poussées évolutives (nous en avons un exemple très net) et que, par conséquent, il ne s'agit pas d'un critère absolu.

En outre, ce test est, peut-être, inutile.

En effet, nous avons tout récemment étudié la réaction de Mitsuda chez 295 lépromateux en traitement soit au dispensaire Marchoux, soit dans le service de l'Hôpital Clarac à Fort-de-France, et nous avons trouvé les résultats suivants :

I. — *Malades lépromateux du dispensaire.*

Malades en traitement	Réaction de Mitsuda					Total des malades	Total des réactions positives	o/o des réactions positives
	o	±	+	++	+++			
Depuis moins d'un an.	2	—	—	—	—	2	—	o
D'un à trois ans . .	16	—	—	—	—	16	—	o
De trois à cinq ans .	23	2	1	—	—	26	1	3,8
De cinq à dix ans . .	45	2	6	—	—	53	6	11,3
Plus de dix ans . .	92	10	6	—	—	108	6	5,3 (*)
Total . . .	178	14	13	—	—	205	13	6,3

(*) La diminution des réactions de Mitsuda positives chez les lépromateux traités depuis plus de dix ans peut paraître paradoxale. Nous pensons que cette diminution est due au fait que ces malades n'ont reçu le traitement par les sulfones que longtemps après le début de leur maladie et qu'ils ont d'abord été traités pendant de longues années par les médicaments chaulmoogriques.

II. — *Malades lépromateux hospitalisés.*

Malades en traitement	Réaction de Mitsuda					Total des malades	Total des réactions positives	o/o des réactions positives
	o	±	+	++	+++			
Depuis moins d'un an.	17	—	—	—	—	17	—	o
D'un à trois ans . .	30	2	—	1	—	33	1	3,3
De trois à cinq ans .	22	1	2	1	1	27	4	14,8
De cinq à dix ans . .	9	1	2	1	—	13	3	23
Total . . .	78	4	4	3	1	90	8	8,8
Total général .	256	18	17	3	1	295	21	7

Or, si nous avons trouvé des réactivations après le B. C. G. chez des malades lépromateux à Mitsuda négatif, nous n'en avons jamais rencontré chez des malades lépromateux à Mitsuda positif. Mais le nombre de ces malades (13) est trop peu élevé pour que cette constatation puisse être érigée en règle absolue.

Aux trois questions posées par Jonquières s'en ajoute donc une quatrième : A-t-il été constaté des réactivations lépreuses après B. C. G. chez des sujets *lépromateux* dont le Mitsuda s'est spontanément positivé après un certain temps de traitement ? Si cette réponse est négative, on voit aisément l'inutilité de la réactivation,

la positivité du Mitsuda, critère sur lequel nous avons déjà attiré l'attention comme test de blanchiment et de suspension de traitement, étant suffisante (5).

En résumé :

Les réactivations lépreuses après administration de B. C. G. chez des lépromateux dont la maladie est apparemment guérie clinique ment et bactériologiquement sont indiscutables.

Mais ces réactivations peuvent être absentes chez des malades dont l'infection n'est pas encore éteinte.

En outre, elles peuvent présenter un caractère de gravité qu'il n'est pas possible de prévoir et de diriger.

Enfin, elles paraissent être absentes chez des lépromateux ayant spontanément positivé leur Mitsuda après un temps plus ou moins long de cure. Mais, devant le trop petit nombre de nos observations, ce fait mérite confirmation.

Pour toutes ces raisons, il ne nous paraît pas justifié d'utiliser le B. C. G. comme moyen de positivation du Mitsuda ou comme test de guérison. Dans ce dernier cas, comme nous l'avons indiqué déjà, la réaction de Mitsuda est l'un des critères les plus sérieux, dont nous ne pensons pas qu'on puisse se passer, et qui peut se substituer, sans aucun danger pour le malade, au test de réactivation par le B. C. G.

Institut Pasteur de la Martinique
Service de Léprologie et Dispensaire Marchoux
de Fort-de-France.

Bibliographie

1. Jonquières (Enrique D. L.). — Reactions in arrested lepromatous cases after B. C. G. vaccination. *Inter. Journ. of Leprosy*, juillet-septembre 1959, **27**, 3, 268-269.
2. Montestruc (E.), Berdonneau (R.) et Benoist (J.). — Réaction tuberculoïde dans la lèpre après administration de B. C. G. *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1958, XI, 3-4, 108-110.
3. Floch (H.) et Mailloux (M.). — Relations entre l'apparition rapide de plusieurs cas de lèpre tuberculoïde et la vaccination au B. C. G. intradermique chez les enfants en pays d'endémicité lépreuse. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 3, 353-359.
4. Bechelli (L. M.) et Quaglioto (R.). — Dados epidemiologicos iniciais sobre à posivel ao premunitoria di B. C. G., via oral, en communicantes de lepra. *Rev. bras. de Leprologia*, janeiro-juno de 1956, **24**, 1-2, 23-26.
5. Montestruc (E.). — Quelle est la part de la réaction de Mitsuda dans les critères de blanchiment et de la cessation du traitement chez les malades atteints de lèpre ? *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 742-746.

UN NOUVEAU SÉROTYPE DE *SALMONELLA*

S. MPILA (3,10 : z38 : z42)

Par L. LE MINOR, P. RAVISSE et D. DREAN (*)

Au cours d'un travail sur les entérobactéries pathogènes dans la région de Brazzaville, nous avons isolé deux souches de *Salmonella* ayant une formule antigénique non encore rencontrée. Ces deux souches, semblables, ont été isolées par coproculture chez des vipéridés *(Atractaspis irregularis)* capturés à M'Pila, faubourg de Brazzaville.

Les caractères biochimiques de ces bacilles mobiles sont les suivants : Ils ne possèdent pas d'uréase, ne cultivent pas sur milieu au CNK, ne produisent ni indol ni acétylméthylcarbinol. Adonitol, sorbose, lactose, saccharose, inositol et salicine ne sont pas fermentés. Au contraire les milieux contenant : xylose, arabinose, rhamnose, glucose, mannitol, sorbitol, dulcitol, maltose, tréhalose sont acidifiés en 1 jour avec production de gaz en glucose. Le milieu de Stern au glycérol vire au violet en 2 jours. La culture est abondante sur milieu de Simmons au citrate de Na. Cette souche produit de l'H_2S et liquéfie en 6 jours la gélatine au charbon de Kohn-Lautrop. En milieu de Clark et Lubs la réaction au rouge de méthyle est positive. Les D, L et I tartrates ne sont pas fermentés.

Cette souche est agglutinée par les sérums 0 : 3,10 et 10. Elle sature totalement notre sérum 3,10 préparé avec *S. london*. La souche initiale était agglutinée par le sérum z38. La culture en présence de ce sérum en gélose molle fait apparaître l'antigène de phase 2 qui est z42.

Dans le sérum anti z42 préparé avec *S. bloemfontein*, *S. mpila* est agglutinée comme la souche homologue à 1/25.600. Après saturation par *S. mpila* il subsiste des agglutinines au titre de 1/800 pour *S. bloemfontein*.

Bien que notre souche soit agglutinée au titre homologue (1/25.600) par notre sérum anti z38 préparé avec *S. lille*, la saturation ne fait baisser que de moitié le titre agglutinant vis-à-vis de *S. lille* et de *S. fresno* ; au contraire *S. fanti* et *S. bolombo* ne sont plus agglutinés par ce sérum saturé.

Il existe donc des différences importantes dans les antigènes z38 de *S. lille* et *S. fresno* d'une part, *S. fanti*, *S. bolombo* et *S. mpila* d'autre part. De même, les antigènes z42 de *S. bloemfontein* et *S. mpila* ne sont pas exactement identiques.

S. bolombo (3,10 : z38 : —) avait été décrite par Van Oye et coll. (1)

(*) Séance du 11 mai 1960.

qui en isolèrent 2 souches au Congo Belge, l'une de ganglions mésentériques de porc, l'autre de moelle osseuse de poule. Comme ce sérotype se distingue de *S. mpila* par l'absence de phase 2, la question se pose de savoir si *S. bolombo* n'est pas une variante monophasique de *S. mpila*.

Les caractères biochimiques de ces souches sont différents : le glycérol est fermenté en milieu de Stern par *S. mpila* et ne l'est pas par *S. bolombo*, la gélatine est liquéfiée par *S. mpila* et ne l'est pas par *S. bolombo*.

D'autre part, les réactions sur les tartrates de sodium sont différentes (*).

	S. bolombo	*S. mpila*
	—	—
D-tartrate	+[1]	—[4]
L-tartrate	+[1]	—[4]
I-tartrate	+[3]	—[4]

Nous avons fait des saturations croisées entre les sérums anti *S. bolombo* et *S. mpila*.

Le sérum anti *S. bolombo* saturé par *S. mpila* agglutine encore *S. bolombo* à 1/800, les titres avant saturation étant de 1/25.600 vis-à-vis des 2 souches.

Inversement le sérum anti *S. mpila* qui agglutine *S. bolombo* à 1/6.400 et *S. mpila* à 1/25.600, agglutine encore à 1/100 *S. mpila* après saturation par *S. bolombo*.

Enfin le sérum anti z38 préparé avec *S. lille* saturé par *S. bolombo* agglutine encore *S. mpila* à 1/400.

Ces résultats montrent que les antigènes z38 de *S. mpila* et *S. bolombo* sont différents. *Salmonella mpila* ne peut donc être considérée comme une *S. bolombo* possédant l'antigène z42 comme phase 2.

Résumé

Description d'un nouveau sérotype de *Salmonella*, *S. mpila* isolée de vipéridés en Afrique. La formule est 3,10 : z38 : z42. En raison de ses caractères biochimiques et antigéniques, *S. mpila* ne peut être considérée comme une *S. bolombo* ayant une phase 2.

Institut Pasteur de Paris et de Brazzaville.

Bibliographie

Van Oye (E.), Lucasse (C.), Hérin (V.) et Beaufort (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, **96**, 368.

(*) Les résultats sur L et I tartrates nous ont été communiqués par le professeur Kauffmann, que nous remercions.

A PROPOS D'UNE ÉPIDÉMIE FAMILIALE DE LEPTOSPIROSE

Par H. BESSEIGE, J. L. RIGAUD et E. FOUROUS (*)

M. A... travaille dans un bureau à Saigon. Sa famille se compose de 4 personnes, son épouse, ses 2 enfants, âgés de 13 et 11 ans et lui-même. Tout ce monde est en excellente santé. Quand la saison le permet, ils ont coutume d'aller, durant le week-end, se reposer à la campagne ou à la mer. Et c'est ainsi qu'à la fin du mois de mai 1959, les parents après avoir décidé d'aller passer la fin de semaine dans une plantation, emmènent avec eux leur deuxième fils laissant l'aîné en ville chez un camarade.

Journées de repos, agréables comme à l'ordinaire sans incidents notables... promenades dans les grandes allées tracées à l'ombre des hévéas... pas de bains de rivière... retour sans histoire le dimanche soir.

Quinze jours plus tard, le 10-6-1959, le père s'alite. Il présente un état saburral des voies digestives, une température à 40°, des frissons, des maux de tête. Une lame faite immédiatement montre la présence de *Plasmodium falciparum* et le malade est traité à domicile, par des injections intramusculaires de quinoforme. Étant donné son état légèrement typhique on ajoute malgré tout de la tifomycine.

Le 11, la température matinale est à 38° ; le 12, il a 37°6 mais dans l'après-midi, alors qu'on attend pour lui le résultat d'une hémoculture faite systématiquement, son épouse se sent fatiguée, elle s'étend, prend sa température..., elle a 39°. La lame est négative. On lui prescrit le même traitement.

Le 13, M. A... a 38°. Son épouse a toujours 39° et le fils, à son tour commence une ascension thermique.

Le 14, tous les trois se retrouvent alités avec 38°.

Le 15, la famille est apyrétique mais cependant le père commence de présenter des ganglions au niveau des creux axillaires et inguinaux, des ganglions rétro-auriculaires et latéro-cervicaux. Sa température remonte à 38°6 le soir. Une petite éruption sur le visage et sur les bras commence de se dessiner.

Le 16, le père est hospitalisé. La mère et l'enfant malade restent à la maison mais ils présentent l'un et l'autre des adénopathies généralisées et une petite éruption du thorax et du visage, discrète, d'allure rubéolique.

Le deuxième fils, qui n'est pas allé en week-end avec le reste de la famille ne présente rien et ne présentera d'ailleurs jamais rien.

A l'hôpital, à l'entrée, M. A... se présente comme un malade très fatigué et nerveux. Sa température est à 38°5. Il a des adénopathies multiples pratiquement dans tous les territoires ganglionnaires superficiels, ganglions de taille différente, allant de celle d'une lentille à celle d'une amande, libres, non douloureux, roulant sous le doigt et n'ayant aucune tendance à la suppuration. On note une éruption discrète faite de taches rosées, lenticulaires, prédominant sur le cou, le thorax, le ventre, les bras et la face interne des cuisses, non prurigineuses, non confluentes, non desquamantes, tendant à envahir rapidement le visage. Les conjonctives sont rouges. La

(*) Séance du 11 mai 1960.

gorge est rouge dans son ensemble. Il n'y a pas de splénomégalie. L'examen clinique par ailleurs est négatif.

Azotémie, glycémie, cholestérol sont dans les limites de la normale. Le B. W. est négatif. La numération globulaire montre un nombre de globules rouges et blancs normaux ; la formule est la suivante : polyneutro 77 0/0 ; poly-éosino 2 0/0 ; lympho 16 ; mono 5.

L'examen d'urines montre l'existence d'une albuminurie relativement peu importante.

Du point de vue thérapeutique on ajoute immédiatement au traitement antérieur, 1.000.000 d'U. O. de pénicilline et met le patient sous hexadécadrol, par ailleurs vitaminothérapie C et antihistaminiques.

En 4 jours la fièvre tombe ; la température revient à la normale, l'éruption disparaît ; les adénopathies régressent et le malade sort sur sa demande, rejoignant son domicile où il trouve sa famille alitée et traitée de la même manière... Plus exactement, la situation est la suivante :

Le père, après son hospitalisation, rentre donc en voie de guérison ; le fils traité au lit, à domicile, est toujours alité mais son état est très amélioré ; la mère, qui traite son enfant, comme toutes les mères de famille, n'a guère songé à elle-même, travaille malgré tout dans son intérieur, ne prend pratiquement pas ses médicaments et est très fatiguée, à tel point qu'il sera décidé d'envoyer tout ce monde en convalescence, à la montagne le plus rapidement possible.

Chez les trois, l'azotémie restera normale ; chez les trois, on pourra déceler une quantité notable d'albumine dans les urines. Chez les trois l'éruption aura été fugace ; chez le père et le fils les adénopathies auront régressé spectaculairement à la thérapeutique antibiotiques-hexadécadrol.

En résumé nous avons donc assisté à une épidémie familiale se manifestant par de la fièvre, des adénopathies, une éruption, du paludisme chez l'un des trois malades, épidémie d'allure rapide ; la mère qui a négligé son traitement a guéri avec un peu de retard sur les deux autres et n'a conservé de son aventure qu'une grande asthénie qui a duré environ 15 jours.

Or les résultats des examens bactériologiques devaient nous étonner : en effet, les 3 hémocultures faites à domicile étaient négatives, les 3 sérodiagnostics de Paul et Bunnel étaient et devaient rester négatifs.

Les 3 sérodiagnostics de Widal et Weil-Felix étaient et devaient rester négatifs.

Et le 3-7-1959, les sérodiagnostics de Martin et Pettit devaient donner les résultats suivants :

pour le père : séronégatif ;

pour le fils, *L. canicola* lyse 0, agglutination 1/10 ;

pour la mère, *L. canicola* lyse 1/1 000, agglutination 1/1 000.

On pouvait donc porter pour la mère le diagnostic de leptospirose et, étant donné la parfaite ressemblance trouvée dans l'évolution de l'affection, il était normal d'en déduire que le père et le fils avaient présenté également la même affection, mais que la saturation d'antibiotiques auxquels ils avaient été soumis avait comme il est classique

de le constater, perturbé la montée des agglutinations. Il eût fallu s'ingénier à faire comprendre à la famille qu'une série de sérodiagnostics eût été intéressante, mais une fois guéris les malades répugnent souvent à venir aider leur médecin à mettre de l'ordre dans l'étiquetage de ses dossiers. Il eût été intéressant en particulier de suivre les agglutinations de l'enfant qui signait déjà 1/10 à *L. canicola*.

Nous avons donc bel et bien assisté à l'évolution d'une leptospirose à forme ganglionnaire.

Or durant les hostilités, on avait déjà signalé au Vietnam l'existence de leptospiroses à formes splénoganglionnaires. Reprenant les constatations des auteurs japonais, Soulage en 1950, Collomb, Brygoo et Felix en 1952, Delahousse, Rual et Guicheney en 1953, Martin en 1954 avaient montré l'existence de formes caractérisées par une splénomégalie douloureuse et une poly-adénopathie surtout cervico-axillaire sans périadénite ni tendance à la suppuration.

Austoni dans son étude sur les leptospiroses, classe les adénopathies parmi les symptômes facultatifs et peu communs.

Il ressort des statistiques (Dotti, Austoni) que les adénopathies sont présents dans 15 à 20 0/0 des cas et que leur territoire d'élection sont les zones axillaires inguinales, sous-maxillaires, épitrochléennes et préauriculaires.

Pour Beitzke, Baermann et l'École Allemande dans 50 0/0 des cas, on trouve une adénopathie latéro-cervicale ce qui a fait parler aux alentours de 1920 d'ailleurs de l'importance des amygdales comme porte d'entrée des leptospiroses !

En effet, évidemment, lorsque la porte d'entrée est certaine, il est possible de déceler l'adénopathie satellite et Van Thiel a pu constater cette adénopathie en rapport avec le point d'inoculation après injection de souche avirulente de *L. icterohemorragiae*. Ceci peut également expliquer les adénopathies de la « méningite des porchers » et de la « maladie des coupeurs de canne à sucre ».

Par ailleurs, Minkenhof, en 1948, dans son étude sur *L. canicola* a signalé dans 5 cas sur 14 observations des adénopathies généralisées et même au cours de certaines épidémies ce caractère clinique était prédominant et l'on pense alors à l'épidémie de 1891 en Allemagne qui se caractérisait par des adénopathies latéro-cervicales et sous-maxillaires. Cependant, il faut bien avouer que dans la plupart des cas, la participation évidente de l'appareil lymphatique fait défaut.

L'exanthème lui non plus, ne paraît pas être un aspect fréquent et caractéristique de la leptospirose. Rimpau le signale dans 13 0/0 des cas de *L. icterohemorragiae*, dans 6 0/0 de *L. bataviae*, 23 0/0 de *L. canicola*. Schüffner le signale dans 10 0/0 des cas. Austoni le

mentionne dans 15 0/0 des cas avec ictères et 8 0/0 des cas anictériques.

C'est un exanthème peu étendu et peu intense, d'aspect morbilliforme ou scarlatiniforme, apparaissant au 3e ou 4e jour de la maladie et ayant tous les caractères d'un rash fugace, souvent il a tendance à prendre un aspect pétéchial.

Ces 3 observations ont donc l'intérêt de rapporter un aspect clinique peu fréquent des leptospiroses. Il est bien évident que nous avons pensé au leptospire parce que nous étions au Vietnam et que, comme nous l'avons déjà affirmé avec Chambon, nous considérons le sérodiagnostic de Martin et Pettit comme un examen de routine. Et, il a fallu l'histoire qu'une mère de famille plus soucieuse de la santé de son enfant que de la sienne, néglige repos et médicaments, installe ainsi seule et rapidement ses défenses organiques normales pour qu'on puisse rattacher l'épidémie familiale à un cadre clinique déterminé.

Devant le malade hospitalisé, nous avions pensé à une rubéole, à une mononucléose infectieuse, mais nous sommes bien obligés de rattacher l'affection du mari et de l'enfant à celle de la mère étant donné le contexte clinique et l'enquête épidémiologique.

Nous avons donc vu trois cas de leptospirose canicolaire à forme adéno-cutanée et les cas n'en sont pas si fréquents que cela ne mérite pas d'être au moins signalé.

Saigon.

A PROPOS DE DEUX CAS DE LEISHMANIOSE GANGLIONNAIRE OBSERVÉS EN ALGÉRIE

Par J. BERTEIN, J. BERTHARION et J. C. PETITHORY (*)

Le kala-azar a la réputation d'être une affection à symptomatologie accusée. Fièvre, hépatosplénomégalie, contexte biologique, tous ces signes font rechercher une confirmation parasitologique obtenue dans plus de la moitié des cas. Il semble que le malade rentre rapidement et résolument dans un cadre d'infestation généralisée du système réticulaire.

Cependant, nous avons observé, chez deux militaires du contingent servant en A. F. N., des formes qui paraissent s'écarter du schéma habituel :

(*) Séance du 11 mai 1960.

Observation I. — Courv..., 22 ans, sous-officier dans un régiment de hussards est hospitalisé le 9-12-1959 pour des adénopathies inguinales bilatérales. Un mois auparavant, au décours d'un épisode fébrile à clochers, avec frissons et sueurs, apparaît une douleur inguinale gauche en rapport avec une hypertrophie ganglionnaire. L'extension des adénopathies motive l'hospitalisation.

A l'examen l'état général est bon et l'apyrexie constante. Les conditions de vie opérationnelle expliquent une asthénie modérée.

Dans les deux régions inguinales, il existe 3 à 4 ganglions gros comme des pois chiches dont l'aspect est discrètement inflammatoire. Ces ganglions ne roulent pas, ils sont reliés entre eux par une périadénite. Leur consistance est élastique, leur palpation un peu douloureuse. Des adénopathies isolées, d'allure plus banale, sont découvertes dans les territoires axillaires et sus claviculaires. Le bord inférieur de la rate est palpable à l'inspiration forçée. Le foie est dans ses limites.

Le reste de l'examen est négatif. En particulier, on ne relève aucun signe bucco-pharyngé, pas de troubles hémorragipares. Les téguments sont indemnes de toute dermatose en évolution, de toute cicatrice d'élément récent.

La numération formule donne les résultats suivants : G. R. = 4.500.000, G. B. = 10.900 (P. N. 56, P. E. 4, L. 27, M. 13). La vitesse de sédimentation globulaire reste basse à 3 examens successifs : 3/8, 4/8, 5/9. Les épreuves sérologiques hépatiques sont négatives (MacLagan, Hanger, Gros) de même que les réactions de Paul et Bunnell. L'électrophorèse objective une hypergammaglobulinémie isolée à 30,6 0/0 avec une diminution corrélative du taux des albumines (39,2 0/0).

Un adénogramme pratiqué le 15-12-1959 par ponction d'un ganglion inguinal gauche donne lieu à l'interprétation que voici : « Rajeunissement global du ganglion. 10 à 15 0/0 de lymphoblastes. 8 à 10 0/0 de cellules histioréticulocytaires. Rares mitoses. Présence de quelques leishmanies groupées en amas de 20 à 30 éléments à l'intérieur de grosses cellules histioréticulocytaires ».

Des examens biologiques plus orientés n'apprennent rien de nouveau : les réactions de formol-gélification et de Brahmachari sont négatives. Il n'est pas vu de corps de Leishman à l'examen du médullogramme.

Un interrogatoire plus poussé nous apprend que le malade a séjourné durant l'été 1959 dans la région de Palestro en Kabylie.

Appartenant à une classe libérable, le sujet est rapatrié sanitaire le 30-12-1959 avec le diagnostic de kala-azar à forme ganglionnaire. Il ne nous a pas été possible d'avoir de ses nouvelles depuis son retour en France.

Observation II. — Beck..., 22 ans, admis le 17-12-1959 pour une diarrhée aiguë est de la même unité que Courv... Pour cette raison, après avoir fait la part d'une lambliase intestinale responsable du syndrome digestif, l'attention est attirée sur une polyadénopathie d'allure assez banale, découverte lors de l'examen général. Il existe dans l'aine gauche une pléiade ganglionnaire dont l'apparition remonterait à 1 mois. Des ganglions de plus petite taille, et en plus petit nombre sont relevés dans la région inguinale droite et dans les aisselles. L'aspect de ces divers ganglions n'est pas inflammatoire. Leur palpation est indolore.

Par ailleurs, l'état général est conservé. Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés. Il n'existe aucune anomalie des téguments.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants : Hémogramme : G. R. = 4.100.000, G. B. = 10.800 (P. N. 73, L. 15, M. 12).

Sérologie hépatique et réaction de Paul et Bunnell négatives. Formol gélification = 0.

La ponction du plus gros des ganglions inguinaux révèle de rares aspects de corps de Leishman intracellulaires. Par contre, l'examen du médullogramme est négatif.

L'électrophorèse montre une légère augmentation des gamma-globulines à 23,5 0/0. Deux examens sédiométriques sont normaux : 11/30, 8/25.

Beck... sorti le 5-1-1960 après 15 jours d'apyrexie complète est réhospitalisé sur notre demande le 15-2-1960. L'état général est bon.

Les adénopathies prennent nettement une allure scléreuse. Une nouvelle ponction ganglionnaire n'objective aucun aspect parasitaire. L'hémogramme est normal et la sédiométrie basse. Beck... quitte l'hôpital le 27-2-1960 et a été perdu de vue.

Afin de permettre à la discussion de prendre corps, nous croyons nécessaire d'affirmer la réalité des corps de Leishman découverts sur les adénogrammes.

Les lames ont été adressées, pour confirmation, au Laboratoire de parasitologie de la Faculté de Paris, et les aspects caractéristiques ont été retrouvés. Il a fallu d'ailleurs une certaine « chance » pour les mettre en évidence lors du premier examen, examen de routine non orienté *a priori* sur la leishmaniose. Dans les deux cas en effet, l'infestation était relativement pauvre : 30 à 40 éléments par cellule et quelques cellules parasitées par lame.

De prime abord, on pourrait évoquer la responsabilité de *L. tropica*. Le bouton d'Orient s'accommode rarement d'adénopathies satellites. Mais la leishmaniose cutanée s'accompagne d'un cortège dermatologique facile à reconnaître : lésions de type furonculeux ou serpigineux évoluant lentement vers des cicatrices indélébiles. Nous n'en avons trouvé nulle trace chez les 2 malades.

L. infantum est susceptible de déterminer une forme cutanéo-ganglionnaire. André, Brumpt et coll. ont décrit chez un de leurs malades une réaction ganglionnaire localisée à laquelle s'associaient des éléments papuleux et prurigineux disséminés sur le tronc et les membres et qui correspondraient pour certains à des chancres d'inoculation multiples ou leishmaniomes. Les éléments dermatologiques pourraient disparaître sans laisser de traces après un certain temps d'évolution. Cette hypothèse ne semble pas devoir être retenue dans le cas présent. En effet, nous avons déjà souligné la négativité de l'examen tégumentaire pratiqué dès l'arrivée de nos malades. De plus l'anamnèse ne rapporte rien d'évocateur dans le passé récent et spécialement chez Courv... dont la réaction ganglionnaire en était encore au stade subaigu.

Par élimination, nous en arrivons à penser qu'il s'agit d'une localisation de la leishmaniose dans les ganglions à l'exclusion de

toute association cutanée. Cette hypothèse d'un kala-azar à forme ganglionnaire pur, certaine pour Beck... doit être toutefois plus nuancée chez Courv... en raison de la splénomégalie. Nous y reviendrons.

La région de Palestro en Kabylie où ont séjourné nos deux malades en été et automne 1959 est le siège d'une endémie leishmanienne relativement dense. Le foyer a fourni 8 cas sur les 11 kala-azars étudiés par Ferrand. Trois malades atteints de leishmaniose viscérale, récemment traités par nous, provenaient également de cette région. Les aspects cliniques étaient ceux de la réticulopathie leishmanienne habituelle avec l'hépato-splénomégalie et le tableau biologique chargé. Ferrand relate deux cas où s'associaient des adénopathies discrètes. Mais il ne nous semble pas qu'ait été mentionnée jusqu'ici l'éventualité de déterminations ganglionnaires exclusives.

Cette éventualité pourrait être plus fréquente qu'on ne le croirait au vu de ces deux seules observations. L'unité de Beck... et de Courv... n'est restée que très peu de temps dans notre secteur si bien que nous n'avons pas pu étendre nos investigations. Nous avons appris cependant que deux autres soldats appartenant à cette même unité ont été hospitalisés depuis dans une autre formation pour un syndrome polyadénopathique. Malheureusement, nous n'avons pas eu communication de leurs dossiers. Un dépistage systématique, en foyer endémique, des réactions ganglionnaires d'apparence même banale serait probablement susceptible d'augmenter considérablement le nombre des observations. Il est vrai que la preuve de la leishmaniose devrait être administrée par la découverte de corps de Leishman et cette mise en évidence reste malaisée si l'on en juge d'après les deux cas rapportés ici.

Comment situer ces deux observations dans le cadre de la réticulopathie leishmanienne ? Formes frustes ou formes initiales dépistées avant l'invasion des mésenchymes hépato-spléniques ? Pour Beck... nous pensons qu'il s'agit d'une forme fruste. Le contrôle pratiqué lors de la deuxième hospitalisation n'a décelé aucun signe d'évolutivité. Bien au contraire, la ponction ganglionnaire n'a plus révélé de parasitisme même clairsemé. Le ganglion lui-même était en voie de sclérose.

La notion d'une hypertrophie splénique rend le problème de Courv... plus difficile à résoudre. Cette splénomégalie fait-elle la jonction entre la forme précédente et la forme classique ou bien est-elle tout à fait contingente et doit-on la rattacher à une étiologie palustre ?

L'étiologie palustre a pour elle sa grande fréquence, les ondes fébriles antérieures, le volume modéré de la splénomégalie. La chimioprophylaxie anti-palustre qui était appliquée ne peut être retenue

comme argument contraire. Elle était en effet administrée de façon irrégulière. En fait, les ondes fébriles n'ont rien de bien spécifique d'autant plus qu'elles ont vu s'installer, dans leur décours, la réaction ganglionnaire tout à fait inhabituelle pour un paludisme. De plus, la modicité de la splénomégalie, si elle n'est pas le fait d'un kala-azar classique, ne peut-elle pas cadrer avec une infestation leishmanienne à son extrême début ? On expliquerait de la même façon la carence du contexte biologique : positivité des réactions de formol-gélification et de MacLagan, élévation sédiométrique, anomalies de la formule, etc.

Pour des raisons particulières tenant à la situation militaire de Courv..., l'observation n'a pu être longtemps poursuivie. La ponction splénique n'a pu être pratiquée. Il nous sera donc impossible d'avoir une opinion sur cette splénomégalie. Avant son rapatriement, le malade reçut 30 g. de glucantime. La rate n'était pratiquement plus perceptible, ce dont il est difficile de tirer une conclusion formelle.

Le doute qui subsistait sur la signification de l'hypertrophie splénique justifiait la cure stibiée dans le premier cas. Au contraire, chez Beck..., nous n'avons pas cru devoir entreprendre un traitement. Le recul nous a paru suffisant pour estimer que la réaction ganglionnaire évoluait cliniquement et histologiquement vers la sclérose. Encore ne pouvons-nous pas affirmer qu'une reviviscence ne se produira pas.

En guise de terminaison, nous reprendrons les termes du préambule. La leishmaniose viscérale est reconnue aisément lorsqu'elle réalise une atteinte massive du système réticulaire. Elle correspond au kala-azar tel qu'il est décrit. Dans d'autres cas qui nous semblent être fréquents, l'infestation ne réalise qu'une réticulopathie superficielle. Son diagnostic risque d'être rarement porté devant la banalité des signes cliniques et la difficulté de saisir la preuve parasitologique. Il reste à savoir si cette forme est réellement abortive ou constitue une étape vers le kala-azar habituel. Les observations que nous rapportons ne sont pas assez nombreuses ni suffisamment prolongées pour autoriser un jugement valable.

Discussion.

L. Brumpt. — Je félicite les auteurs de ces intéressantes observations ; sans un examen clinique minutieux elles eussent été méconnues ; il est heureux que l'on ait eu l'idée de ponctionner ces adénites discrètes en vue d'un examen cytologique.

Ces observations ont un grand intérêt clinique parasitologique et épidémiologique.

De jeunes soldats du contingent venant sans doute du nord de la France, transportés dans un pays d'endémie de leishmaniose viscérale, se sont comportés comme des sujets neufs, ont été infectés mais ont présenté une résistance spontanée telle que l'infection s'est arrêtée à la barrière lymphatique.

Ces cas se rapprochent beaucoup de ceux que nous avons observés avec Robert André et Bernard Dreyfus. Il s'agissait d'une forme cutanée pure et d'une forme cutanéo-ganglionnaire contractées dans le midi de la France, en faisant du camping ; leur appartenance à la leishmaniose viscérale fut prouvée accidentellement : le porteur de la forme cutanéo-ganglionnaire était donneur de sang Rh + et conféra par transfusion un kala-azar typique à un enfant atteint d'érythroblastose fœtale.

Il est très probable qu'il existe toutes les formes possibles, depuis les formes cutanées pures où la leishmaniose d'inoculation est le premier et seul symptôme ; des formes cutanéo-ganglionnaires et des formes décapitées ganglionnaires pures sans chancre d'inoculation. Il est possible que le vecteur soit différent à Palestro et dans le midi de la France, un phlébotome piquant dans le derme pourrait créer une lésion cutanée initiale, tandis qu'une autre espèce ou variété biologiquement différente pourrait inoculer directement et plus profondément les Leishmanies dans les espaces cellulaires drainés par les lymphatiques.

Dans quelles conditions ces formes peuvent-elles dépasser le stade lymphatique et se généraliser ? L'enfant est plus réceptif ; mais l'adulte peut présenter une anergie temporaire due à une autre infection à une méiopragie du système R. E. ou à une administration de cortisone.

Il est peu probable que ces formes frustes et abortives jouent un rôle dans l'infection des phlébotomes car la parasitémie est temporaire, minime ou nulle. Mais elles ouvrent des aperçus sur l'épidémiologie de la leishmaniose viscérale. Dans les pays d'endémie tous les autochtones sont probablement infestés ; la plupart possédant un certain degré de résistance naturelle présentent des formes frustes ou inapparentes mais néanmoins vaccinantes, une infime minorité d'enfants ou de sujets réceptifs présentent une forme viscérale.

Il est très peu probable que la leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* existe en France, car dans des villes ou les villages, la majorité de la population serait marquée au visage par la cicatrice caractéristique et la maladie serait connue comme l'ulcère de Montpellier, le bouton de Carcassonne ou le clou de Béziers. Les quelques cas de

bouton d'Orient décrits en France doivent se rattacher à des formes cutanées de leishmaniose viscérale ce qui pourrait être démontré par la culture et l'inoculation aux animaux de laboratoire.

OBSERVATION D'UN CAS DE KALA-AZAR AU TCHAD

Par HO-THI-SANG, P. KERBASTARD et J. P. ZIEGLER (*)

Le 17 février 1960 une équipe de prospection du Service des Grandes Endémies de la République du Tchad, en tournée dans la Sous-Préfecture de Kokoro, effectue des prélèvements de sang sur des enfants pris absolument au hasard dans le village d'Amkoakip. Les lames portant ces prélèvements, une goutte épaisse et un frottis sanguin pour chaque enfant, sont expédiés quelques jours plus tard au professeur GALLIARD, à Paris, qui a bien voulu se charger d'une enquête sur le paludisme dans cette zone et qui, en mars, nous informe que Mlle HO-THI-SANG a découvert sur un des frottis des leishmanies libres et dans les leucocytes. Cette lame correspondait à un enfant de 5 ans nommé MAMAT, de race Bilala, habitant Am-Koakip.

Ce n'est que le 19 avril que nous pouvons nous rendre à Am-Koakip, dans l'espoir, bien faible d'ailleurs, de retrouver cet enfant qui appartient à une tribu nomade. Mais par un véritable coup de chance nous finissons par découvrir le jeune MAMAT, qui malheureusement est dans un triste état. Son père nous raconte qu'il est malade depuis plusieurs mois, mais ne peut nous fournir plus de précisions. Chaque jour l'enfant a des frissons, de plus en plus fréquents. Il tremble, il a mal à la tête, il n'a plus d'appétit, a de la diarrhée et maigrit rapidement. Quand nous le voyons il est squelettique et ne peut se tenir debout sans aide. Son abdomen est distendu par une rate énorme, dure et douloureuse, dont on perçoit le bord droit encoché, dépassant l'ombilic largement vers la droite, l'extrémité inférieure atteignant la fosse iliaque gauche. Le foie est nettement augmenté de volume. Les conjonctives sont absolument décolorées, de même que la langue et les extrémités des doigts, ce qui traduit sûrement une anémie intense.

Ne pouvant pratiquer sur place d'autres examens ni traitement, nous conseillons au père de MAMAT d'évacuer celui-ci le plus tôt pos-

(*) Séance du 11 mai 1960.

sible sur l'hôpital à Fort-Lamy. Mais cette recommandation paraît peu appréciée par la famille du malade, qui préfère, comme d'habitude, s'en remettre aux prières et aux ventouses de cornes d'antilopes, panacée universelle. Mamat est d'ailleurs couvert de phlyctènes plus ou moins infectées, provoquées par l'application répétée et prolongée de ces ventouses.

Finalement nous repartons, sans avoir pu convaincre le père. Au moment où nous rapportons cette observation nous sommes toujours sans nouvelles de l'enfant et craignons fort qu'il ne soit mort.

Discussion

Notre observation présente un certain intérêt car les cas de kala-azar infantile dans cette région ne sont pas fréquents.

N. Bouillez a rapporté en 1916 le premier cas connu au Moyen-Chari, près de Fort-Archambault, puis ce furent Tournier en 1920 au Gabon, près de Mouila ; Owen en Nigeria en 1930.

Walters (1949) observa un cas en Gambie ; R. Blache en 1949 relata son auto-observation. Il avait contracté l'infection à Zemio en Haut-Oubangui. J. Bellon (1952) en rapporte un cas au Ouaddaï à la frontière du Soudan Égyptien. D'autre part, P. Doury a observé 2 cas en 1956 et 3 cas en 1957 dans le Hoggar.

Le malade qui fait l'objet de cette note se trouvait à 220 km. au Nord-Est de Fort-Lamy, l'intérêt de ce cas est double.

Il fut d'abord le seul de tous les cas précités à être découvert par l'examen microscopique, ce qui est normal puisque les prélèvements de routine furent faits pour le dépistage des cas de paludisme. Tous les autres furent dépistés d'abord par l'examen clinique qui ne sembla faire l'objet d'aucune difficulté ni au Hoggar, où l'indice splénique y est de 0 0/0, ni même dans les régions fortement infestées de paludisme comme le Gabon.

En second lieu, le nombre des parasites dans le sang est important ce qui est dû en partie à la gravité de l'état actuel du malade.

Il est évident que, classiquement, le kala-azar est endémique dans toute la zone sahélienne, du Soudan Égyptien à la Côte Occidentale avec une zone saharienne de transition, mais ces cas sont exceptionnels. Le nôtre se rapproche surtout de ceux observés par J. Bellon, au Ouaddaï, Blache en Haut-Oubangui, Bouillez au Moyen-Chari. Il y a certainement une relation avec le foyer de kala-azar sporadique signalé par Kirk au Darfour.

La maladie est-elle vraiment sporadique ? Sont-ce des cas importés ? Il est bien difficile de le dire. Tout ce que l'on peut affirmer c'est qu'ils sont exceptionnels. On ne peut invoquer le défaut des enquêtes

épidémiologiques surtout quand ces cas surviennent dans une région indemne de paludisme, comme le Hoggar, où la moindre splénomégalie chez un enfant est immédiatement décelée.

S'agit-il enfin de formes évolutives, exceptionnellement graves, d'un kala-azar en réalité très répandu mais pratiquement inapparent comme l'on en voit maintenant dans le bassin méditerranéen ?

Résumé

Il s'agit donc bien d'un cas de kala-azar observé à 220 km. au Nord-Est de Fort-Lamy, dont le diagnostic « à la longue distance », a été fait uniquement sur l'examen d'un frottis sanguin, l'observation clinique qui le confirme n'ayant été pratiquée que 2 mois après.

Institut de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris.
Service des Grandes Endémies de la République du Tchad.

Bibliographie

Bouillez (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1916, **9**, 229.
Tournier. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1920, **13**, 175.
Owen (D. U.). — *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1930, 601.
Blache (R.). — *Rev. Col. Med. et Chir.*, 1949, 6.
Walters (J. H.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, 1949, **43**, 287.
Bellon (J.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1952, **30**, 377.
Doury (P.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1956, **34**, 370.
Doury (P.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1957, **35**, 204.

A PROPOS DES RÉACTIFS A EMPLOYER DANS LA MALARIAFLOCULATION

Par R. GELSI (*)

C'est tardivement que nous avons pris connaissance d'une communication de MM. Piganiol et Couche, de Dijon, relative à l'examen des paludéens rapatriés (**).

Leur conclusion, qui n'accorde à la réaction de Henry qu'une valeur limitée, nous a fort surpris ; elle est en net désaccord avec les nombreuses publications françaises et étrangères affirmant la grande valeur de la malariafloculation.

Nous pratiquons nous-même cette réaction depuis de nombreuses années aussi bien dans notre laboratoire particulier que dans celui

(*) Séance du 11 mai 1960.
(**) *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 497-503.

du Centre Hospitalier de Bône, à la totale satisfaction des cliniciens qui nous la demandent.

Nous veillons évidemment à ce que les conditions de prélèvement réclamées par l'auteur soient toujours observées. Celles-ci étant tenues pour respectées, nous nous sommes demandé ce qui avait pu influencer les résultats des auteurs dijonnais.

Nous avons ainsi appris indirectement que le laboratoire qui avait effectué les examens avait employé une mélanine fournie par une firme métropolitaine, mélanine que nous avons eu l'occasion d'expérimenter nous-même.

Ne voulant pas abuser en effet de la bienveillance du docteur Henry, nous avions songé à cette source possible de réactifs. Pendant plusieurs mois nous nous sommes servi de cette mélanine en comparaison avec celle qui nous était fournie par le docteur Henry.

Confrontant toujours clinique et laboratoire, nous n'avons pas tardé à nous convaincre que la mélanine métropolitaine était très loin de nous donner les résultats spécifiques et fidèles que nous obtenions avec les réactifs de Henry. Aussi l'avions-nous définitivement abandonnée.

La mélanine ferrique et l'hémozoïne mélanique préparées par Henry nous donnent toujours entière satisfaction. Nous observons bien quelquefois des discordances entre les 2 réactifs, mais elles ne portent en général que sur le degré de la positivité et elles n'enlèvent rien à l'importance pratique de la malariafloculation.

C'est pourquoi nous avons cru devoir signaler cette cause d'erreur possible en sérologie palustre, à savoir la valeur incertaine des réactifs employés.

En fait, le contrôle des réactifs est aussi important en sérologie palustre qu'en sérologie syphilitique.

ESSAI DE DÉTECTION DE LA BILHARZIOSE A *SCHISTOSOMA HAEMATOBIUM* PAR INTRADERMO-RÉACTION, AU COURS D'UNE ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE EN HAUTE-VOLTA

Par François-Georges MARILL (*)

Étudiant, aux mois de janvier et février 1957, le foyer de bilharziose à *S. haematobium* d'Houndé, en Haute-Volta, je me suis attaché, pour une part de mon enquête, à contrôler les unes par les autres, sur un même groupe de sujets, les indications fournies d'une part

(*) Séance du 11 mai 1960.

par les tests intradermiques et d'autre part par l'examen des urines.

J'ai utilisé, pour pratiquer ces tests, un antigène que M. le docteur W. Alves, directeur du Laboratoire de recherches sur le paludisme et la bilharziose de Salisbury, avait bien voulu mettre à ma disposition, ce dont je tiens à lui exprimer mes particuliers remerciements.

J'ai ainsi testé 463 sujets, en grande majorité des enfants et des adolescents. Je me propose de rapporter ci-après le résultat de mes observations. Mais, je crois utile de préciser au préalable le protocole technique que j'ai appliqué, ainsi que les conditions de lecture des réponses cutanées.

J'ai pratiqué personnellement aussi bien les injections que les lectures. Les injections ont été poussées rigoureusement dans le derme, de la valeur d'une goutte distendant l'épiderme sous forme d'une papule d'environ 3 mm de diamètre. Sur la recommandation qui m'en avait été faite, j'ai effectué mes premières lectures rigoureusement à la quinzième minute. Mais, je me suis aperçu que certaines réponses positives se manifestaient chez certains sujets dans un temps soit un peu plus court, soit un peu plus long que ce délai. Aussi, à partir du trentième ou du quarantième contrôle, j'ai procédé à trois vérifications pour chaque individu, à la douzième, à la quinzième et à la dix-huitième minutes.

J'ai interprété ainsi les réponses cutanées :

— résultat négatif : la papule s'est plus ou moins résorbée durant le délai d'attente, prenant une apparence plus ou moins flétrie ;

— résultat douteux : la papule a conservé son aspect initial, sans autre modification ;

— résultat faiblement positif (+) : la papule s'est légèrement développée, prenant du corps sous le doigt ;

— résultat nettement positif (++) : la papule s'est nettement accrue de volume, revêtant l'allure d'une petite nouure qui donne au palper une sensation d'induration ;

— résultat fortement positif (+++) : la papule a au moins doublé de diamètre, formant une nodosité tendue par l'œdème.

Les résultats que j'ai enregistrés en fonction des règles que je viens d'exposer sont consignés sur les tableaux ci-après. J'ai cru utile de présenter les faits sous trois rubriques : suivant que les malades testés rejetaient des œufs de *S. haematobium* ; que les sujets présentaient des hématuries, macroscopiques ou microscopiques, sans émettre d'œufs du parasite ; que les urines des individus examinés ne contenaient ni hématies, ni œufs (*).

(*) Ces tableaux mentionnent, pour certaines catégories de résultats, le pourcentage par rapport au nombre des intradermo-réactions pratiquées. Certains de ces pourcentages parcellaires ne figurent qu'à titre à peine indicatif, vu l'insuffisance numérique de l'effectif des sujets testés.

Groupe des sujets rejetant des œufs de S. haematobium.

Lieux et dates des examens	Nombre des intradermos	Résultat des intradermos									
		Négatif	o/o	Douteux	o/o	+	o/o	++	o/o	+++	o/o
Houndé (3, 21, 22 et 23 janvier 1957)	146	24	16,5	37	25,3	41	28	31	21,2	13	8,8
Dossi (14 et 15 janvier 1957)	8	2		2		3		1			
Kiéré (22 janvier 1957)	35	8	22,8	13	37,1	13	37,1	1	2,8		
Karaba (22 janvier 1957)	5	1		2		2					
Siéni (23 janvier 1957)	4					2		2			
Dan-Kari (24 janvier 1957)	2	1						1			
	200	36	18	54	27	61	30,5	36	18	13	6,5
		90 = 45 o/o				110 = 55 o/o					

Groupe des sujets atteints d'hématuries, mais ne rejetant pas d'œufs de S. haematobium.

Lieux et dates des examens	Nombre des intradermos	Résultat des intradermos									
		Négatif	o/o	Douteux	o/o	+	o/o	++	o/o	+++	o/o
Houndé (3, 21, 22 et 23 janvier 1957)	4					3				1	
Kiéré (22 janvier 1957)	6	1		1		3		1			
Karaba (22 janvier 1957)	1					1					
Siéni (23 janvier 1957)	4					2		2			
	15	1		1		9		3		1	
		2 = 13,2 o/o				13 = 86,4 o/o					

Groupe des sujets indemnes d'hématuries et ne rejetant pas d'œufs de S. haematobium.

Lieux et dates des examens	Nombre des intradermos	Résultat des intradermos									
		Négatif	o/o	Douteux	o/o	+	o/o	++	o/o	+++	o/o
Houndé (3, 21, 22 et 23 janvier 1957)	45	14	31,1	12	26,4	10	22,2	7	15,5	2	4,4
Dossi (14 et 15 janvier 1957)	117	46	39,3	53	45,2	13	11,1	3	2,5	2	1,7
Kiéré (22 janvier 1957)	17	6		8		3					
Karaba (22 janvier 1957)	18	4		8		4		2			
Siéni (23 janvier 1957)	38	4	10,5	14	36,8	13	34,2	5	13,1	2	5,2
Dan-Kari (24 janvier 1957)	13	1		5		7					
	248	75	30,2	100	40,3	50	20,1	17	6,8	6	2,4
		175 = 70,5 o/o				73 = 29,3 o/o					

Ces données me semblent appeler les remarques suivantes :

1° A première vue, le compte total des réponses inadaptées apparaît important : tests cutanés négatifs ou douteux dans la proportion de 45 o/o chez les malades certainement atteints de bilharziose à *S. haematobium* ; résultats positifs dans l'ordre de 29,3 o/o chez des sujets indemnes d'hématuries et dont les urines ne contenaient point d'œufs du parasite. Mais, l'on ne saurait accorder un égal crédit à ces deux groupes de faits.

2° Il faut marquer une grande réserve quant à la signification des tests positifs chez les individus qui étaient apparemment épargnés par la schistosomose. Ces sujets étaient pour la plupart des jeunes, vivant dans de petits villages de la brousse : l'on ne saurait donc faire un fond absolu sur les indications d'anamnèse fournies par eux. Les urines n'ont été l'objet que d'un seul examen microscopique, après simple décantation, sans centrifugation préalable : chacun sait que l'émission intermittente d'œufs peut dans ces conditions échapper au contrôle ; et la garantie reste insuffisante en matière d'hématurie microscopique. Enfin, la bilharziose à *S. mansoni* sévit en

Haute-Volta : l'hypothèse ne peut donc être exclue que les enfants examinés étaient porteurs de cette espèce de *Schistosoma*, s'ils avaient échappé à *haematobium*.

3° Il en va différemment en ce qui concerne la haute fréquence des tests négatifs ou douteux chez des malades avérés. Dans cette série de faits, la discordance entre l'absence de réponse cutanée et la réalité de l'infection ne prête pas à la discussion. Dans le lot des bilharziens, le pourcentage des faits négatifs et douteux s'élève à 45 ; celui des seuls faits négatifs, à 18. Même en réunissant les résultats obtenus parmi les pisseurs d'œufs et les hématuriques qui ne rejetaient pas d'œufs, le taux des tests négatifs se monte à 17,2 0/0. Dans le cours de l'enquête que je menais, cette méthode de détection s'est donc montrée grevée d'une charge d'incertitude lourde, puisqu'affectant en pratique 1 malade sur 5.

4° Il me faut enfin noter que l'intervalle relativement court qui doit s'intercaler entre les moments de l'injection intradermique et de la lecture impose une indéniable astreinte et qu'il est facteur d'une gêne réelle pour un observateur solitaire. A peine d'enfreindre le délai requis, je me suis trouvé dans l'obligation de diviser certains des groupes sur lesquels j'enquêtais en petits lots, que j'ai dû contrôler successivement, avec un temps perdu important.

PARASITISME CHEZ UN NOURRISSON DE LARVES HEXAPODES DE L'ACARIEN *ARGAS REFLEXUS*

Par E. ROMAN, Mlle M. R. BATTESTI et J. CHARRET (*)

L'Ixodoidea *Argas reflexus* (F.) (= *columbarum* Shaw) se nourrit habituellement sur les pigeons, qu'il pique volontiers à tous ses stades. En raison de l'abondance à Lyon de ces oiseaux, il est actuellement assez fréquent dans cette ville ; signalé seulement du quartier des Terreaux, entre Rhône et Saône, par I. Lipsztein et l'un de nous (1945), il a été trouvé depuis en d'autres points de la Cité.

Il est connu depuis longtemps que *A. reflexus* peut s'attaquer à l'homme ; il ne le fait, en principe, que lorsque des colombiers sont abandonnés par leurs occupants et qu'il ne trouve plus sur place de sang de pigeon, sa nourriture habituelle. Nombre d'auteurs ont fait connaître des cas de cet ordre, à la suite d'invasions d'appartements par des tiques de cette espèce. Le plus ancien a été rapporté par

(*) Séance du 8 juin 1960.

le médecin allemand Boschulte (1860), mais un des plus notoires, constaté non loin de Vichy, à La Chapelle (Allier), a été l'occasion des publications de E. Olivier (1908) et de J. Guiart (1910). A la suite des plaintes adressées au Bureau d'Hygiène de Lyon par des Habitants de la rive gauche du Rhône, l'un de nous a effectué en 1958 une enquête dans une maison du quartier de la Villette, où un *Argas reflexus* mâle a été trouvé dans le lit d'un enfant et a eu connaissance, tout récemment, de l'invasion par des adultes de cette espèce d'une École voisine de l'Église Saint-Maurice.

En ce qui concerne l'agressivité pour l'homme des différents stades de cet acarien, il a été assez souvent constaté directement que les individus sexuellement mûrs peuvent se fixer sur lui et, au cours de repas durant une vingtaine de minutes, se repaître voracement de son sang ; un exemplaire, déterminé par G. Brandes (1897), avait été capturé sur un patient, alors qu'il était en train de se nourrir à ses dépens ; par ailleurs, Boschulte (1860), K. Alt (1892), H. du Buysson (1896), M. Gibert (1896), très probablement E. Brumpt (1910), puis plus récemment H. Kemper et W. Reichmuth (1941) ont réussi à se faire piquer ou à faire piquer des volontaires par des mâles et des femelles affamés d'*A. reflexus* ; la plupart de ces auteurs ont, à cette occasion, décrit, en toute certitude, les lésions déterminées par cet arthropode chez l'espèce humaine. Les cas où des nymphes du même Argas ont été vues suçant le sang de l'homme sont beaucoup moins fréquents ; G. H. Nuttall et ses associés (1908) ont bien indiqué que, de même que les adultes, ces acariens à cet état se nourrissent occasionnellement de notre sang ; les seules observations directes de ce fait biologique nous semblent être celles publiées par H. Kemper et W. Reichmuth (1941) ; à l'occasion d'essais effectués par eux, deux volontaires ont subi les atteintes de nymphes aux stades I et III d'*A. reflexus*. H. du Buysson (1896) dit avoir été piqué aux mains par des « Argas microscopiques... à pattes proportionnellement plus longues que celles des adultes » ; comme il ne mentionne pas le nombre d'appendices locomoteurs de ces animalcules, il n'est pas possible de savoir s'il s'agissait de nymphes ou d'individus plus jeunes.

Nous sommes étonnés que H. Kemper et W. Reichmuth (1941) indiquent que différents auteurs aient mentionné des captures de larves d'*A. reflexus* sur l'homme ; nos recherches bibliographiques ne nous ont permis de trouver que deux cas sûrs, où, à ce stade, cet acarien s'est attaqué à l'espèce humaine : expérimentant avec W. Reichmuth (1941), H. Kemper a réussi une seule fois, après plusieurs échecs, à obtenir la fixation sur ses téguments d'un Argas venant de sortir de l'œuf ; depuis C. R. Boettger (1955) a rapporté qu'une patiente, qui avait été souvent piquée par des adultes, a une

fois été parasitée par une larve. Remarquons, à ce propos, que des jeunes à ce stade ont été très rarement observés ailleurs que sur des oiseaux. L. G. Neumann (1896) a signalé que l'un d'eux a été vu sur un cheval par G. Starcovici en Roumanie ; d'après des références, que nous n'avons pu retrouver, H. Kemper et W. Reichmuth (1941) ajoutent qu'il en a aussi été mentionné sur des singes. E. Brumpt (1910) indique d'ailleurs que les larves d'*Argas reflexus*, qu'il a eues à sa disposition, ont refusé de piquer les mammifères.

Fait curieux, H. Kemper et W. Reichmuth (1941) ont constaté que le sang de l'homme est toxique pour cet acarien à tous ses stades.

Les circonstances nous ont permis de faire connaître un nouveau cas de parasitisme chez l'homme de larves d'*Argas reflexus*. En juillet 1959, une mère de famille a apporté à l'un de nous, en vue de leur identification, deux exemplaires en très bon état de conservation d'un arthropode à six pattes, pourvus d'un rostre caractéristique d'*Ixodoidea*. Un examen plus attentif a montré qu'il s'agissait de formes larvaires d'*Argas*, correspondant exactement aux figures de celles d'*A. reflexus*, données dans les diverses éditions du *Précis* de E. Brumpt (1910-1949) ; elles nous ont paru différer de celles d'*A. persicus* Oken par les soies barbelées implantées ventralement sur le bord postérieur du corps plus nombreuses et plus rapprochées. La jeune femme qui nous a confié ces exemplaires demeure sur le plateau de la Croix-Rousse, à Lyon, dans un appartement situé juste en dessous des greniers, dans un immeuble de la rue de Nuits, où les pigeons ne sont pas plus nombreux qu'ailleurs et où il n'a pas été signalé de colombiers déshabités ; des mâles et des femelles d'*A. reflexus*, dont plusieurs très typiques nous ont été remis, envahissaient suffisamment souvent ce logis, pour que, presque tous les jours, quelques-uns fussent capturés et tués ; cependant, à aucun moment, les Acariens adultes n'avaient incommodé les occupants.

Les larves hexapodes étudiées ci-dessus avaient été prélevées entre le 15 et le 25 juin 1959 sur un enfant de 6 mois, l'une sur le front presque à la naissance des cheveux, la seconde sur l'un des bras ; chaque fois, l'animalcule était solidement fixé par son rostre et son extraction a nécessité l'emploi d'une pince à épiler, dont l'action a dû être renforcée par un papier plié en pointe servant de levier. Dans les deux cas, la lésion déterminée par la piqûre consistait en une pustule moyennement érythémateuse.

Ces manifestations cutanées ne sont pas sans rappeler celles déterminées chez l'homme par les *Argas reflexus* adultes ; il en a été de même dans un cas expérimental comparable au nôtre ; H. Kemper et W. Reichmuth (1941) les ont décrites comme suit : dès que la larve a été détachée (1 h. 45 après sa fixation) par le premier de ces auteurs, il est apparu une grosse tache hémorragique ; une pustule

indurée s'est constituée le lendemain, mais le prurit ne s'est manifesté que le troisième jour ; une croûte, qui s'est formée 24 heures plus tard, est tombée 2 semaines après le repas d'épreuve du parasite.

Notre observation, qui tire une partie de son intérêt de sa rareté, a dû être favorisée par le fait que les larves d'*Argas reflexus* restent longtemps attachées à leur hôte ; E. Brumpt (1910) a en effet constaté que, sur les oiseaux, leur repas de sang dure en moyenne 7 jours. Comme dans notre cas, les tiques envahissant l'appartement ne devaient pas être affamées et, comme aucun individu hexapode ne semble avoir parasité les personnes adultes qui y habitaient, nous nous demandons si le bas âge de l'enfant trouvé porteur n'a pas expliqué le choix des jeunes Acariens, qui se sont fixés sur lui.

Laboratoire de Parasitologie de l'Université de Lyon.

Bibliographie

Alt (K.). — Die Taubenzecke als Parasit des Menschen. *Münchn. med. Wochenschr.*, 1892, **39**, n° 30, 554-556.

Boettger (C.). — Gesundheitsstörungen des Menschen durch den Befall mit Taubenzecken *Argas columbarum* Shaw. *Zeitschr. angew. Zool.*, 1955, n° 1, 15-21.

Boschulte. — *Argas reflexus* als Parasit an Menschen. *Virchows Archiv*, 1860, **18**, nos 5-6, 554-556.

Brandes (G.). — *Argas reflexus* als gelegentlicher Parasit des Menschen. *Centralbl. für Bakt.*, 1897, **22**, nos 24-25, 747-752.

Brumpt (E.). — *Précis de Parasitologie*, 1re-6e éd., Masson, Paris, 1910-1949.

Buysson (H. du). — Observations sur les accidents produits par la piqûre des Acariens du genre *Argas*. *Ann. Soc. entomol. Fr.*, 1896, **65**, 217-226.

Gibert (J. M.). — L'*Argas reflexus* et son parasitisme chez l'homme. *Thèse Méd. Bordeaux*, 1896.

Guiart (J.). — *Précis de Parasitologie*, 1re éd., Baillère, Paris, 1910.

Kemper (H.) et Reichmuth (W.). — Die Taubenzecke als Parasit des Menschen. *Zeitschr. angew. Entomol.*, 1941, **28**, 507-518.

Kemper (H.) et Reichmuth (W.). — Die Taubenzecke als Parasit des Menschen. II Beitrag : Ueber die Wirkung des Zeckenstiches auf die menschliche Haut. *Zeitschr. Hyg. Zool.*, 1941, **33**, nos 11-12, 184-193.

Neumann (L. G.). — Révision de la famille des Ixodidés. *Mém. Soc. zool. Fr.*, 1896, **9**, 1-44.

Nuttal (G. H. F.), Waburton (C.), Cooper (W. F.) et Robinson (L. E.). — *Ticks, a monograph of the Ixodoidea*, part I, *Argasidae*. The University Press, Cambridge, 1908.

Olivier (E.). — Une invasion d'*Argas reflexus*. *Bull. Soc. entomol. Fr.*, 22 juillet 1908, 238.

Roman (E.) et Lipsztein (I.). — Les tiques de la région lyonnaise. Présence à Lyon de *Rhipicephalus sanguineus*, agent vecteur de la fièvre boutonneuse. *Journ. Méd. Lyon*, 1945, **26**, n° 616, 547-552.

MÉMOIRES

APPLICATION DE LA MÉTHODE DES PLAGES EN CULTURES CELLULAIRES A L'ÉTUDE DU VIRUS-VACCIN AMARIL 17 D

Par Claude HANNOUN et René PANTHIER (*) (**)

Le titrage des virus-vaccin amarils s'effectue en général en inoculant des dilutions successives de virus par voie intracérébrale à des souris de race sélectionnée, âgées de 21 jours. Depuis l'apparition des méthodes de cultures cellulaires, de nombreux virus peuvent être titrés grâce à leur propriété de détruire les cellules dans lesquelles ils se multiplient (effet cytopathogène). Une méthode particulièrement élégante est celle décrite par Dulbecco (1), qui consiste à faire produire au virus des *plages* de destruction sur une couche monocellulaire recouverte de gélose et dont l'état physiologique est contrôlé par la présence de rouge neutre dans le milieu (les cellules vivantes apparaissent colorées en rouge).

Nous avons été amenés depuis un an à tenter d'appliquer cette méthode au virus-vaccin amaril 17 D, mais l'utilisation de cellules de souche (KB, HeLa, Détroit 6) ou de première explantation (rein de singe) ne nous a pas permis d'obtenir de plages nettes bien que le virus s'y multiplie facilement. Par contre, les résultats sont devenus rapidement concluants grâce à l'utilisation des cellules d'embryon de poulet et nous avons alors appris par une publication de Porterfield (2) que celui-ci venait de résoudre le problème de la même façon.

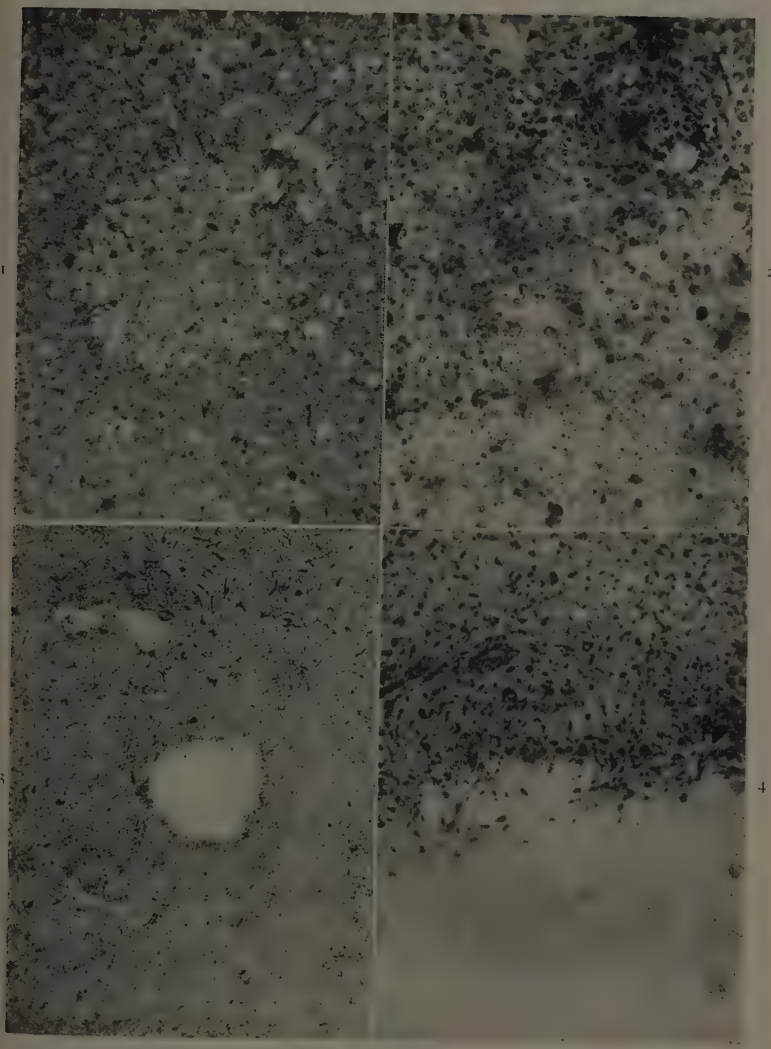
Nous publions cependant les résultats auxquels nous sommes parvenus non seulement pour confirmer l'intéressant travail de Porterfield, mais aussi pour apporter des précisions sur quelques points particuliers qui complètent les résultats exposés par cet auteur.

Technique

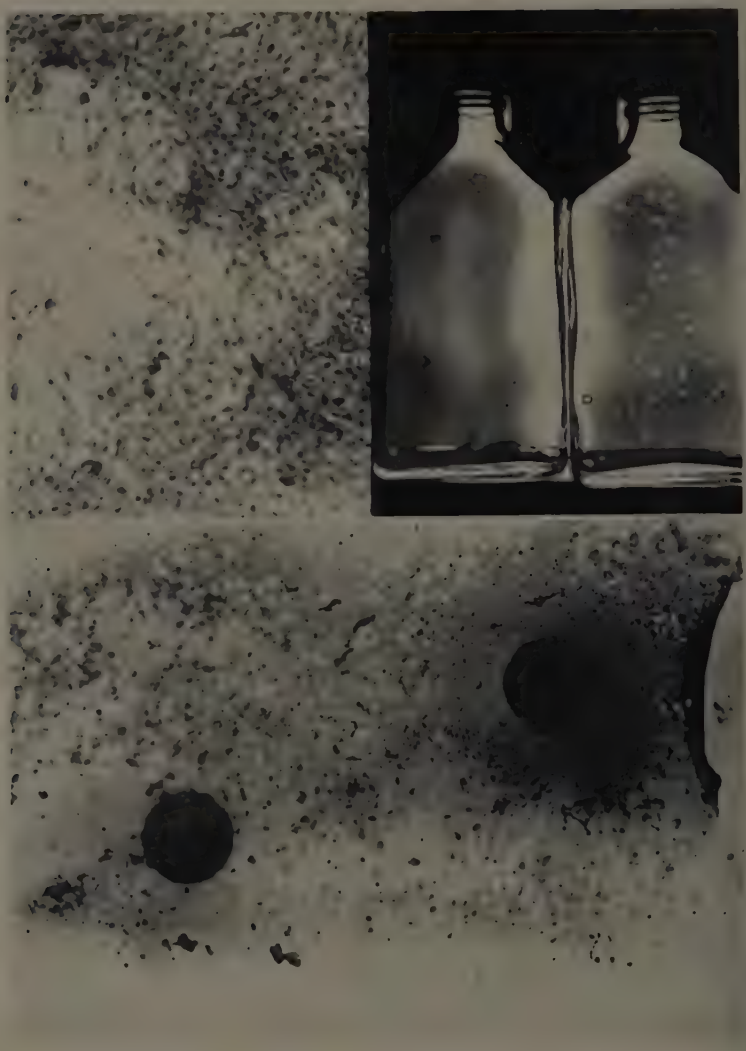
Des embryons de poulet de race Leghorn, incubés depuis 11 ou 12 jours sont prélevés ; après avoir écarté la tête, les pattes et les viscères, le tissu musculo-cutané restant est lavé avec la solution de Hanks, puis haché aux

(*) Séance du 8 juin 1960.

(**) Avec la collaboration technique de Mlle Cl. Rouyer.



Photographie 1. — Plage de 4 jours : vue d'ensemble *(Gr. × 12)*.
Photographie 2. — Plage de 4 jours : détail du bord de la plage *(Gr. × 90)*.
Photographie 3. — Plage de 7 jours : vue d'ensemble *(Gr. × 12)*.
Photographie 4. — Plage de 7 jours : détail du bord de la plage *(Gr. × 90)*.
Photographies de 1 à 5 : examen microscopique de la couche cellulaire incluse en collodion.



Photographie 5. — Plage de 9 jours : détail du bord de la plage *(Gr. × 90)*. (réenvahissement de la plage par les cellules saines).

Photographie 6. — Plages de 7 jours : à gauche flacon non inoculé *(Réduct. 1/4)* à droite flacon inoculé de virus 17 D.

Photographie 7. — Inhibition des plages par le sérum immun : flacon inoculé avec 1 000 unités-plages ; disques posés après solidification de la gélose. Le disque en haut est imbibé de sérum de lapin immun, le disque du bas de sérum de lapin normal *(environ grandeur nature)*.

ciseaux en petits fragments que l'on lave à nouveau avec la même solution. Les fragments lavés sont introduits dans une fiole à trypsiner avec 5 ml de trypsine à 1,5 0/00 par embryon. Le tout est agité 30 minutes. Ce temps écoulé on élimine la trypsine surnageante que l'on remplace par de la trypsine fraiche dont on laisse poursuivre l'action à la température ordinaire pendant une heure. On recueille ensuite par décantation les cellules séparées et on poursuit la digestion du reste du tissu pendant 1 heure. L'ensemble des liquides chargés de cellules isolées provenant de ces deux dernières trypsinations est alors filtré sur un tampon de gaze stérile puis centrifugé pendant 5 minutes à 1.000 tours/minute ; le culot est lavé 2 fois avec le milieu de culture (hydrolysat de caséine (3), sérum de veau à 10 0/0). Après numération (cellule de Malassez), on répartit cette suspension en flacons plats normalisés de 200 ml. à raison de 150 millions de cellules par flacon, dans 25 ml. de milieu. Après une nuit à 37°, les cellules se sont fixées et donnent une couche monocellulaire : après lavage de cette culture avec une solution nutritive, on introduit l'inoculum. Après incubation à 37°, on coule une couche de 15 ml. de milieu gélosé (*).

On observe les flacons chaque jour à partir du 4e jour en les plaçant sur fond blanc vivement éclairé et en regardant par transparence.

Résultats expérimentaux

Au cours d'expériences préliminaires, nous avons observé que le titre obtenu avec une technique directement inspirée de celle de Dulbecco était très inférieur au titre infectant pour la souris. Nous avons donc cherché à améliorer la sensibilité de la méthode, principalement en augmentant la durée d'incubation.

Influence de la durée d'incubation.

Des durées variables d'incubation ont été essayées avec le même inoculum (0,1 ml de virus à 10^{-3}).

Par rapport au nombre maximum de plages, on obtient sensiblement les rapports suivants :

Pour 1 heure 20 0/0 ; 4 heures 25 0/0 ; 5 heures 40 0/0 ; 6 heures 80 0/0 ; 7 heures 100 0/0.

On voit que le nombre des plages augmente avec la durée de l'incubation mais il semble qu'un maximum soit atteint à 7 heures puisqu'en prolongeant l'incubation 8 heures ou même 24 heures, on n'obtient pas d'augmentation supplémentaire.

(*) Composition du milieu gélosé :

— Milieu de Parker (concentration double) 1 partie.
— Milieu de Hanks (concentration double) 1 partie.
— Gélose à 3 0/0 en eau bidistillée contenant 1/10.000 de rouge neutre 2 parties.
— On ajoute ensuite 5 0/0 de sérum de veau et 2,5 0/0 d'extrait embryonnaire.

Influence du volume de l'inoculum.

L'augmentation de la durée d'incubation amène à augmenter aussi le volume de l'inoculum : en effet, l'incubation de 0,1 ml de milieu amène une dessiccation de certaines parties de la couche cellulaire si la durée dépasse 1 heure.

Nous avons donc comparé l'inoculation de volumes de 0,1 ml, 0,2 ml et 0,5 ml de dilutions de virus, suivie d'une incubation durant 7 heures.

TABLEAU I

Volume de dilution de virus	Nombre de plages obtenu avec les dilutions		
	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
0,1 ml.	225	27	2
0,2 ml.	Incomptable	32	8
0,5 ml.	Incomptable	104	18

Le tableau I montre que l'incubation pendant 7 heures permet d'obtenir des résultats quantitativement équivalents avec les divers volumes utilisés, la qualité des cultures et la clarté de la lecture étant très supérieures avec 0,5 ml. Des expériences ultérieures nous ont donné des résultats équivalents avec 1 ml.

Influence du milieu d'incubation.

Nous avons comparé l'emploi, au cours de la phase d'incubation, du milieu de culture (milieu à l'hydrolysat de caséine, 10 0/0 sérum de veau) et de la solution de Hanks. L'inoculation est précédée, dans ces expériences par 2 rinçages avec le milieu homologue. Ces essais ont montré que le milieu de Hanks donne un plus grand nombre de plages pour la même dilution. Nous avons alors tenté d'ajouter à ce milieu diverses substances destinées à protéger le virus pendant l'incubation. Nous n'avons obtenu aucune amélioration avec la cystéine ou l'acide ascorbique, mais au contraire une diminution du nombre des plages.

Méthode finalement adoptée.

Nous utilisons donc des flacons renfermant des cultures cellulaires âgées de 24 heures lavées 2 fois avec la solution de Hanks puis ensemencées avec des suspensions virulentes sous un volume de 1 ml ;

la gélose est coulée après 7 heures d'incubation à 37°. Avec cette méthode, on voit apparaître à partir du 4e jour des plages jaunâtres, plus claires, qui se détachent sur la couche cellulaire colorée en rouge par le rouge neutre. Elles sont d'abord floues, puis se précisent tandis que leur nombre augmente jusqu'au 7e jour. C'est en général à ce moment qu'elles sont les plus nombreuses et les plus nettes. Ces plages mesurent de 0,5 à 2 mm de diamètre, elles sont circulaires avec des bords plus ou moins irréguliers. Le nombre des plages se révèle inversement proportionnel à la dilution de virus introduite, avec cependant un léger écart pour les fortes concentrations où l'on trouve proportionnellement moins de plages qu'avec les dilutions plus grandes. Le titre ainsi obtenu est comparable à la DL_{50} pour la souris : la préparation de virus que nous utilisons titre de $10^{6,5}$ à $10^{7,1}$ unités plages par millilitre (valeurs extrêmes de 5 titrages) et contient $10^{6,3}$ DL_{50} souris par millilitre.

Signification des plages.

Il est curieux de constater que le virus amaril 17 D n'est pas capable, si on le met en contact avec une culture de cellules d'embryon de poulet, de provoquer chez celles-ci d'effet cytopathogène massif et étendu. On peut donc se demander si les plages représentent bien des zones de destruction cellulaire comme dans le cas d'autres virus. Pour cela, nous avons, d'une part recherché le virus dans les zones de plages pour mettre en évidence sa multiplication, d'autre part effectué des examens microscopiques des zones de plages.

Recherche du virus dans les plages. — Nous avons utilisé dans cette expérience une boîte ensemencée avec une quantité de virus donnant habituellement 50 plages environ. A partir du 4e jour, nous avons chaque jour découpé un petit morceau de gélose au niveau d'une plage isolée en prélevant également les débris cellulaires sous-jacents.

La totalité de ce matériel était émulsionnée dans 1 ml de milieu de Hanks, puis 6 souris étaient inoculées avec 0,03 ml de cette suspension.

Plage de 4 jours : 5 souris meurent sur 6 ;
» 5 » : 6 » 6 ;
» 6 » : 1 » 6 ;
» 7 » : 3 » 6 ;
» 8 » : 3 » 6.

Il apparaît que le virus est bien présent au niveau des plages surtout vers les 4e et 5e jours et le titre diminue ensuite. La quantité de virus, de l'ordre de 1 DL_{50} souris les 7e et 8e jours correspond à 3/100 du contenu de la plage, c'est-à-dire qu'il n'y aurait à ce moment qu'une quantité de virus correspondant environ à 30 DL_{50} souris.

Examen microscopique des plages. — Une adaptation de la méthode décrite par Enders (4) pour le collodionage et la coloration des couches monocellulaires a été utilisée. La couche de gélose est décollée avec soin en laissant les cellules fixées au verre. Après rinçage à l'eau physiologique, on fixe à l'alcool méthylique, on déshydrate à l'éther puis on coule dans les boîtes 4 à 5 ml de collodion que l'on répartit également sur le tapis cellulaire ; on élimine l'excès de collodion et on laisse sécher à l'étuve. On remplit alors le flacon d'eau puis on décolle la pellicule de collodion qui contient les cellules. On colore cette pellicule à l'hémalun-éosine selon la méthode habituelle, puis on monte entre lame et lamelle. Il est souvent impossible d'éviter un certain plissement du collodion qui rend difficile l'examen aux forts grossissements où la profondeur de champ est faible.

Cette méthode permet cependant l'examen microscopique des cellules de la zone des plages et montre qu'au moment de leur apparition la lésion est constituée par un foyer de cellules détruites dont les débris (voisinant avec quelques cellules restées normales) sont restés en place. Les cellules du pourtour de la plage semblent saines comme le démontre d'ailleurs le fait que la lésion ne s'étend pas. Par la suite, ces débris ne sont même plus observables (ils sont sans doute entraînés par la gélose) et l'on ne voit plus que des trous dans la culture. Enfin les cellules du voisinage peuvent, en proliférant, recouvrir peu à peu ces zones libres et ainsi faire disparaître la plage. On observe le plus souvent, au bord de la plage, une zone de prolifération cellulaire plus intense (Photographies 1 à 5).

Discussion

Nos résultats apportent donc la confirmation des constatations de Porterfield en ce qui concerne l'obtention de plages sur cellules d'embryon de poulet, leur aspect, leurs propriétés, et l'essentiel des conditions techniques à observer. Cependant nous estimons préférable de ne pas interrompre la période d'incubation à un stade arbitraire, ce qui nous semble susceptible d'amener des variations de sensibilité : il vaut mieux laisser l'incubation se poursuivre jusqu'à son terme, c'est-à-dire jusqu'à ce que le titre maximum soit atteint. Dans ces conditions, le problème du volume de l'inoculum, que Porterfield préfère ne pas augmenter pour obtenir de bons résultats, ne se pose plus car, après 7 heures d'incubation, il n'y a pas de différences de rendement entre 0,1 et 1 ml.

Certains auteurs ont montré qu'avec les virus de la peste aviaire (5) et de la fièvre aphteuse (6), la production des plages était empêchée au cours des stades précoces de la multiplication par la présence du

rouge neutre dans le milieu gélosé. Ce phénomène n'apparaît pas avec le virus-vaccin amaril 17 D puisque si l'on a utilisé de la gélose non colorée et que l'on colore les cellules le 7e jour seulement, on obtient le même nombre de plages. Nous pouvons seulement supposer que la longue période d'incubation nécessaire a pour cause la lenteur de l'adsorption du virus sur les cellules. Quant aux différences obtenues avec les deux milieux utilisés pendant l'adsorption, nous savons qu'elles ne proviennent pas du sérum (le milieu de Hanks additionné de sérum convient comme le même milieu sans sérum) et on ne peut guère les expliquer que par la teneur en bicarbonate, environ 10 fois plus forte pour le milieu à l'hydrolysat de caséine.

Le fait que les plages produites par le virus amaril 17 D ne s'étendent que peu ou pas, contrairement à celles que produisent certains autres virus, attire aussi l'attention. La quantité de virus présente dans les plages jusqu'au 8e jour est suffisante pour que théoriquement d'autres cellules voisines puissent être infectées et que l'infection se propage en élargissant la zone de plage. La sensibilité particulièrement grande du virus amaril à l'inactivation thermique est sans doute la principale raison de cette apparente contradiction. C'est sans doute aussi pourquoi la quantité de virus présente ne semble pas en rapport avec l'étendue des lésions observées. Cependant on peut aussi suspecter l'intervention de substances diffusibles distinctes du virus, du genre de l'interferon d'Isaacs et Lindenmann (7), qui pourraient expliquer le mauvais rendement de la phase initiale de l'infection, l'absence d'extension des lésions, et aussi peut-être la prolifération cellulaire marginale.

De toutes façons, nos observations démontrent qu'il s'agit bien d'une destruction cellulaire provoquée par le virus et répondent à la question posée par Porterfield sur la signification, dans ce cas particulier, de la perte de la colorabilité par le rouge neutre.

L'intérêt pratique de cette méthode réside en ce qu'elle permet d'envisager des titrages faciles du virus en évitant l'utilisation des grosses quantités de souris habituellement nécessaires. De plus, elle permet de réaliser d'autres types d'expériences comme la mise en évidence des anticorps dans les sérums, utilisée par Porterfield (8), exemple illustré par la figure 2, ou encore l'isolement de clones permettant de sélectionner des lignées pures de virus comme Koprowski a pu le faire avec le virus poliomyélitique (9).

Conclusions

La méthode des plages de Dulbecco est applicable au virus-vaccin amaril 17 D à condition d'utiliser des cellules d'embryon de poulet (ainsi que l'a déjà signalé Porterfield).

D'autres types de cellules sensibles, par contre, donnent des résultats peu satisfaisants (rein de singe) ou nuls (KB, Détroit 6, HeLa).

Si certaines conditions techniques précises sont respectées, cette méthode permet un titrage quantitatif avec une sensibilité équivalente à celle de l'inoculation par voie intracérébrale à la souris sensible.

Le virus se multiplie bien à l'endroit où sont visibles les lésions en plage de la culture.

Ces plages sont bien dues à une destruction des cellules par le virus, le centre de ces plages étant constitué de cellules mortes.

Service de la Fièvre jaune, Institut Pasteur.

Bibliographie

(1) Dulbecco (R.). — *Proc. U. S. Nat. Acad. Sci.*, 1952, **38**, 747.
(2) Porterfield (J. S.). — *Nature*, 1959, **183**, 1069 et *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1959, **53**, 458.
(3) Lépine (P.), Slizewicz (P.), Daniel (P.) et Paccaud (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **90**, 654.
(4) Enders (J. F.) et Peebles (T. C.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 195, **86**, 277.
(5) Waterson (A. P.). — *Nature*, 1959, **183**, 628.
(6) Pledger (R. A.). — *Virology*, 1960, **10**, 50.
(7) Isaacs (A.) et Lindenmann (J.). — *Proc. Roy. Soc.*, 1957, B **147**, 258.
(8) Porterfield (J. S.). — *Bull. Org. Mond. Santé*, 1960, **22**, 373.
(9) Koprowski (H.). — *Rev. lyon. Med.*, 1959, **8**, 39.

COMPARAISON DES LÉSIONS MACROPHAGIQUES ET FOLLICULAIRES DE LA LÈPRE ET DE LA TUBERCULOSE.

ÉVENTUALITÉ D'UNE BACTÉRIOSTASE INTRA-TISSULAIRE

Par J.-C. LEVADITI, P. DESTOMBES et Mme F. GRUMBACH (*)

Depuis Jadasshon (1) l'accord s'est fait pour considérer les lésions folliculaires comme une des expressions de l'allergie et non uniquement de la tuberculose. C'est pourquoi dans la classification Sud-Américaine de la lèpre (1946) la clinique et l'histopathologie, jointes à la réaction de Mitsuda, ont permis de différencier par la présence ou l'absence d'allergie, la forme tuberculoïde et la forme lépromateuse de la lèpre.

(*) Séance du 8 juin 1960.

Chez l'homme, où l'on peut observer des aspects folliculaires réactionnels au contact de *M. leprae*, il n'est pas entièrement paradoxal de chercher par opposition en quelles circonstances *M. tuberculosis* peut provoquer des lésions cellulaires du type de celles de la lèpre lépromateuse.

La *macrophagie des bacilles tuberculeux*, à elle seule, n'a pas de signification propre ; elle est visible dès les premières heures qui suivent toute inoculation d'une quantité variable de germes acido-résistants, quelle qu'en soit l'espèce. L'activité macrophagique du conjonctif histiocytaire s'exerce d'emblée et cette phagocytose pré-allergique, parfaitement connue pour *M. tuberculosis* depuis les travaux de A. Borrel (2), est passagère, que les germes soient vivants ou morts (Examen W. 315).

En ce qui concerne les lésions chroniques pseudo-lépromateuses de la tuberculose, les documents qu'il est possible d'utiliser sont tellement exceptionnels et disparates qu'ils constituent une preuve de la rareté des circonstances qui les font apparaître. Nous les avons recherchées chez l'homme et chez les animaux.

Au cours de la *tuberculose humaine*, que les lésions soient exsudatives, folliculaires ou caséeuses, la multiplication des germes dans les tissus n'est jamais aussi importante que dans la lèpre lépromateuse. Les bacilles tuberculeux y sont dispersés, aussi peu nombreux que ceux de Hansen dans la lèpre tuberculoïde. Lorsqu'une pullulation a lieu, elle se produit presque uniquement en dehors des cellules (absence de phagocytose) dans la nécrose suppurée des parois cavitaires ou des abcès (3).

De même chez le cobaye, la pullulation a lieu dans la nécrose cellulaire de cavernes ou de bronches (Examen Y. 260), ceci à la manière des micro-colonies observées soit, par Maximow (4), par nécrose de « cultures cellulaires » ayant phagocyté des bacilles, soit, par Pryce et Muller (5), par culture sur lame obtenue directement à partir de frottis de crachat, le frottis non fixé, traité par la soude et l'acide sulfurique étant plongé dans le milieu de Youmans ou de Dubos.

Pourtant il est possible de rencontrer chez l'homme des images de macrophagie sans lyse. Tel est le cas d'un adulte vietnamien (Examen T. 750) chez lequel, dans un foyer d'adénite trachéale caséifiée entouré de macrophages, les germes sont pratiquement tous intracellulaires. Ce foyer avait été le départ d'une miliaire folliculaire retrouvée dans les autres organes (*).

(*) Même *M. balnei*, mycobactérie atypique, agent de nodules cutanés contractés dans les piscines, crée chez l'homme des lésions folliculaires. Inoculé à la souris ou au hamster (6), il y détermine électivement des lésions cutanées, suppurées, très riches en bacilles, avec quelques plasmodes, mais non de type pseudo-lépromateux.

Nous n'avons pas trouvé chez l'homme de tuberculose ayant les caractères histologiques de la lèpre lépromateuse.

Il en est pratiquement de même chez l'animal en dépit de l'existence des « lèpres animales » dont les agents pathogènes sont intermédiaires entre *M. leprae* et *M. tuberculosis*. CALMETTE, CHAUSSINAND (7) et bien d'autres les considèrent plus comme des paratuberculoses que comme des lèpres véritables.

L'entérite hypertrophiante des bovidés due à *M. parat. bovis* est une para-tuberculose authentique dont les germes se multiplient dans les histiocytes de la muqueuse et de la sous-muqueuse intestinale, où leur pullulation lente aboutit à des amas de bacilles, le plus souvent intracellulaires, proches parents de ceux des globi (Examen X. 243).

La tuberculose expérimentale des animaux de laboratoire, hormis celle de la souris, ne révèle rien (*). La tuberculose de cette dernière est bien connue et, malgré l'abondance des germes, elle n'a rien de commun avec la lésion lépromateuse. Mais exceptionnellement des lésions de macrophagie retardée coexistent avec une multiplication bactérienne chez la souris inoculée par voie veineuse avec la souche H37 Rv et soumise à des conditions bien spéciales de traitement par un antibiotique peu actif.

C'est le cas d'une souris soumise à l'action du 3264 Th (thioamide isonicotinique) dont le traitement, commencé seulement 15 jours après l'inoculation, a été poursuivi pendant 15 jours. La souris a été sacrifiée le dernier jour. Parmi d'autres lésions plus classiques, l'image de la localisation rénale est celle d'un granulome histiocytaire macrophagique (Examen V. 2579) dans lequel les bacilles intacts, sans aucun phénomène de lyse, se développent en amas, en paquets, dans des macrophages qui ressemblent à des cellules de Virchow et ne provoquent presque pas de réaction cellulaire de voisinage.

La souche humaine de bacilles tuberculeux H37 Rv permet donc de réaliser au laboratoire des lésions non observées au cours de la tuberculose spontanée de l'homme. Leur analogie avec celles de la lèpre lépromateuse est frappante, bien qu'on ne retrouve pas dans les éléments cellulaires la disposition fasciculée des germes contenus dans la cellule de VIRCHOW (8).

Il est même des cas de tuberculose expérimentale de la souris traitée par un antibiotique au cours desquels, malgré une multiplication bactérienne importante, l'*indifférence tissulaire* à l'égard de la pullulation bactérienne reste totale. La macrophagie manque et les cellules au contact des germes ne sont pas modifiées dans leur aspect.

Ainsi, une souris inoculée par voie veineuse avec la souche H37 Rv,

(*) *M. tuberculosis muris* détermine chez le campagnol une caséification dans les poumons, la rate et les ganglions, sans aspect lépromateux.

traitée immédiatement après l'inoculation avec des sulfones est sacrifiée au 20e jour de ce traitement. On observe dans le rein (Examen X. 2066) une colonie bacillaire développée dans un glomérule dont le tissu reste inaltéré au contact de la croissance bactérienne : ni nécrose, ni macrophagie, ni prolifération histiocytaire ; l'indifférence de l'hôte à l'égard du développement tardif du germe est totale.

*
* *

Ces faits confirment la rareté des circonstances expérimentales dans lesquelles *M. tuberculosis* permet d'observer une pullulation bactérienne avec macrophagie d'aspect pseudo-lépromateux.

Dans tous les autres cas, humains ou animaux, les bacilles, qu'ils soient situés dans des lésions exsudatives, folliculaires, caséifiées ou non, restent peu nombreux. S'ils se multiplient, c'est dans la nécrose, à la manière de colonies microbiennes libres.

Cette constatation n'est pas uniquement théorique, elle peut aider à éclairer les rapports réciproques des tissus et des bacilles de Hansen.

Complétant les données qui ont abouti à la discrimination des formes lépromateuses et tuberculoïdes de la lèpre, M. de Souza-Lima et ses collaborateurs (9) ont fait intervenir dans la genèse de la forme tuberculoïde la *phagocytose avec lyse* et dans la forme lépromateuse, la *phagocytose sans lyse*, dont l'aboutissant est, pour la première, la cellule épithélioïde et pour la seconde la cellule de Virchow.

Cette notion, extrêmement séduisante, est peut-être trop simple pour être utilisée seule dans les tentatives d'explication de ces diverses formes.

On peut aussi invoquer une action bactériostatique qui aiderait à expliquer les particularités histopathologiques et le petit nombre des germes, établi par Quérangal des Essarts et Lefrou (10) et par Wade (11) dans la lèpre tuberculoïde.

Cette bactériostase semble être beaucoup plus facile à admettre comme *primum movens* de cette pauvreté en bacilles de Hansen qui est le fait des coupes de lèpre tuberculoïde. Si cette rareté ou cette absence n'était due qu'à une lyse, elle devrait être secondaire à une multiplication des germes dont on pourrait trouver des reliquats avant que la lyse n'ait tout balayé. Or jamais, en dehors des états réactionnels, on n'observe de tels aspects dans la lèpre tuberculoïde.

On est donc conduit à admettre que c'est la multiplication elle-même qui est entravée dans la lèpre tuberculoïde. Lorsque les bacilles de Hansen sont peu nombreux et dispersés dans les tissus, les images histologiques peuvent aussi bien être produites par une bactériostase, maintenue par la réaction allergique et cellulaire de la lèpre tuber-

culoïde, que par la destruction de germes se multipliant comme dans les autres formes.

Dans les diverses variétés de la forme lépromateuse, la multiplication de germes dans les macrophages (ou entre eux dans les lacunes de colliquation, Examen W. 606) ou dans des cellules à plusieurs noyaux (lèpre à gigantocytes, Examen T. 380) aboutit à la formation d'images qui se retrouvent *toutes* dans le remarquable travail de Maximow sur la multiplication de *M. tuberculosis* en culture cellulaire.

Cette idée de bactériostase n'est donc pas purement hypothétique. Suggérée par de multiples observations, elle se retrouve dans l'article de J. Bablet où, à propos de l'histologie de la forme tuberculoïde, il écrivait : « Les bacilles manquent le plus souvent. Il s'agit, en effet, de réactions locales assez puissantes pour empêcher la multiplication du bacille de Hansen (12) ».

* * *

En conclusion, *M. tuberculosis* ne permet pratiquement jamais d'observer chez l'homme et seulement de façon exceptionnelle chez l'animal, dans des conditions expérimentales bien spéciales, des lésions histo-pathologiques analogues à celles de la lèpre lépromateuse. Chez l'homme, si *M. tuberculosis* se multiplie avec une densité équivalente à celle de cette forme de lèpre, c'est dans la nécrose suppurée à la manière de certaines cultures cellulaires ou de cultures sur lame effectuées directement à partir de crachats étalés et non fixés (13).

Le petit nombre des bacilles visibles dans les lésions tuberculeuses exsudatives, folliculaires ou caséeuses, se retrouve dans la lèpre tuberculoïde. Pour expliquer cette rareté, une place doit être faite auprès de la phagocytose avec lyse à une action bactériostatique due à l'allergie dont la réaction folliculaire n'est qu'une des traductions visuelles.

C'est là peut-être un phénomène général dont la leishmaniose constitue à côté de la tuberculose et de la lèpre un exemple étudié récemment par l'un de nous dans ce bulletin (14).

Institut Pasteur.

Références bibliographiques

1. Jadassohn (J.). — *Arch. Dermato-syph. de la Clinique Saint-Louis*, 1931, **3**, 343.
2. Borrel (A.). — *Annales Inst. Past.*, 1893, **7**, 593 et 1894, **8**, 65.
3. Canetti (G.). — Le bacille de Koch dans la lésion tuberculeuse du poumon. Éd. méd. Flammarion, Paris, 1946.

4. Maximow (A.). — *Annales Inst. Past.*, 1928, **42**, 225.
5. Pryce et Muller *in* Bernard (Et.) et Kreis (B.). — *Rev. Tuberc.*, 1949, **13**, 124.
6. Saenz Jr. (A.). — *Ann. Inst. Past.*, 1958, **94**, 442.
7. Chaussinand (R.). — *La lèpre*, 2e édit., Paris, 1955, E. S. F. éd.
8. Levaditi (J.-C.), Bretey (J.) et Pick (F.). — *La Presse Médicale*, 1957, **65**, 2165.
9. Souza-Lima (M. de), Rubio (J. B.), Souza-Lima (L. de) et Souza (P. R. de). — *Inter. Journ. of Leprosy*, 1947, **15**, 169.
10. Quérangal des Essarts (J.) et Lefrou (G.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1935, **28**, 301.
11. Wade (H. W.). — *Inter. Jour. of Leprosy*, 1934, **2**, 7.
12. Bablet (J.). — *Biologie Médicale*, 1948, **37**, 49.
13. Levaditi (J.-C.), Destombes (P.) et Grumbach (F.). — In *Comptes rendus du VIe Congrès de Méd. Trop.*, Lisbonne (4-13 sept. 1958), 123.
14. Destombes (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 293-301.

BACILLE DE WHITMORE ET *FLAVOBACTERIUM* PROTÉOLYTIQUES PATHOGÈNES

Par Jean BRISOU, Yves PELOUX, Jean CADEILLAN et Camille TYSSET (*)

On commence avec raison à porter intérêt à certaines bactéries mobiles, chromogènes, appartenant à la tribu des *Chromobactereae*, genre *Flavobacterium*.

Des observations anciennes ont été relatées dans une étude antérieure (1). Des faits plus récents s'y ajoutent (2) (3) (4) (5) et montrent que les *Flavobacterium* se comportent parfois en redoutables agents infectieux responsables de suppurations aiguës ou chroniques, de septicopyohémies, parfois même de méningites. Tout récemment, Buttiaux et Vandepitte l'ont encore souligné dans une intéressante étude (6).

Depuis plusieurs années, la place attribuée au bacille de Whitmore *Malleomyces pseudomallei* dans la systématique a fait l'objet de révisions (7) (4) (8). Legroux avait toujours considéré ce germe comme apparenté à la famille des *Pseudomonadaceae*. La dernière édition de Bergey's *Manual* (8) le nomme *Pseudomonas pseudomallei*. L'édition de 1930 le classait franchement dans le genre *Flavobacterium* (10). Brygoo et Richard en 1952 ont bien insisté sur la chromogenèse du bacille de Whitmore (7) et montré qu'il était aisé d'en extraire le pigment par HCl à 2 0/0. Dans notre travail nous donnons la préférence à l'extraction acétique qui en présence de SO_4H_2 concen-

(*) Séance du 8 juin 1960.

tré donne la réaction caractéristique des caroténoïdes (Eleazar Volcani).

Brindle et Cowan (11), frappés eux aussi par cette élaboration de pigment jaune, rapprochèrent le bacille de Whitmore des *Xanthomonas*, très proches du reste des *Flavobacterium*.

On a donc depuis longtemps le sentiment d'une parenté entre l'agent de la mélioïdose et les germes chromogènes à pigments jaunes. Les recherches récentes ne font que confirmer ce point de vue. Nous allons le montrer en faisant appel à la microbiologie comparée.

Le bacille de Whitmore est en effet une bactérie chromogène, il donne toujours une réaction des caroténoïdes positive. Des caractères antigéniques communs ont été signalés entre le bacille de Whitmore et le *Pseudomonas aeruginosa* par Chambon et Fournier (8) et par Chernomordik (12) en 1956. Mais il ne s'agit que de caractères mineurs.

Le responsable de la mélioïdose offre les caractères généraux des *Flavobacterium* ainsi que le montre le tableau d'ensemble donné en annexe. Comme tous les *Flavobacterium* il est lui aussi une bactérie mésotrophe, hôte normal du sol, des eaux douces (7) (8) (13) (14) (15) (16) (18). Nous avons constaté qu'il cultivait dans les milieux à l'eau de mer.

Il nous a été possible de comparer huit souches de collection avec des *Flavobacterium* de provenance variée, protéolytiques, réducteurs de nitrates en nitrites, glucidolytiques ; en voici les origines :

« Red leg » de la Grenouille (S. 37, Aberdeen), moelle osseuse de porcelet (S. 119), intestin de crabe (F5) de Nouméa, abcès du poumon (57, Nouméa), fistule péritonéale (S. 128), angine (74), sang du cœur d'une tanche (1631), sang du cœur de gardon (G3), « Red-leg » de grenouille (France).

Toutes ces souches ont été comparées entre elles et des parallèles établis avec les caractères classiques donnés dans les traités.

Le tableau d'ensemble résume cette enquête.

Certaines souches ont particulièrement retenu l'attention en raison de caractères antigéniques communs assez inattendus. La souche 128 avait été isolée d'une fistule péritonéale chez une femme du Poitou atteinte depuis un an d'un syndrome péritonéal chronique. A la suite de plusieurs interventions on avait noté des adénopathies, une fistule s'était constituée sur une plaie opératoire. Le sérum de la malade agglutinait le *Flavobacterium* au 1/2.500. Ce germe était très pathogène pour la souris et le campagnol des Orcades qui mouraient quelques heures après une inoculation péritonéale.

Le sérum de cette même malade agglutinait en outre à des taux

élevés allant au 1/800 et 1/1.600 la souche provenant du red leg de la grenouille anglaise, la souche 57 issue de l'abcès du poumon à Nouméa, et qui a déjà fait l'objet d'une publication antérieure (2), enfin la souche 119 isolée de la moelle du porcelet. Malheureusement nous n'avons pu obtenir une provision suffisante de sérum de la malade pour effectuer des épreuves d'agglutination après saturation des agglutinines.

Ces renseignements sont cependant précieux car ils établissent la notion d'universalité, de cosmopolitisme de certains *Flavobacterium* et des communautés antigéniques entre des espèces pathogènes pour l'homme et des espèces pathogènes pour les animaux à sang froid. Des faits analogues sont signalés, on le sait, dans la famille des *Enterobacteriaceae.*

Aucune de ces souches ne fut agglutinée par le sérum anti-Whitmore que nous avions à notre disposition.

Tels sont les faits que nous avons pu observer ; ils permettent une révision et une simplication de la taxinomie des *Flavobacterium* protéolytiques, réducteurs de nitrates en nitrites et glucidolytiques.

Ces germes ont en effet des caractères communs : chez certains d'entre eux la protéolyse va jusqu'à l'attaque énergique du sérum coagulé. Tous donnent une réaction des nitrites positive en eau peptonée, nitratée.

Le pouvoir glucidolytique est assez variable, pour certains, notamment pour les bacilles de Whitmore de collection nous avons noté quelques anomalies ne cadrant pas avec les caractères classiques des traités. On sait que les germes de collection perdent un certain nombre de leurs propriétés au cours des repiquages et au bout de plusieurs années.

Tous nos germes se sont montrés pathogènes pour la souris ou le campagnol des Orcades, inoculés par la voie péritonéale en partant de cultures jeunes en bouillon ou eau peptonée.

En étudiant le pouvoir pathogène de la souche 128 isolée de la fistule péritonéale nous avons noté la perte de certains enzymes glucidolytiques après passage sur la souris, mais la souche avait conservé ses caractères essentiels et en particulier son agglutinabilité au sérum spécifique provenant de la malade. Protéolyse, réaction des nitrites, attaque du glucose restaient sans changement.

Enfin il n'est pas sans intérêt de souligner les similitudes d'habitat de tous ces germes : bactéries du sol, des eaux douces (18), des eaux marines. Dans certaines circonstances de tels germes passant par effraction dans l'organisme y provoquent des affections septicémiques ou des suppurations aiguës ou chroniques aboutissant chez des êtres tarés ou fatigués à la mort. Ces affections sont tout à fait comparables aux aspects cliniques variés de la mélioïdose. L'un de nous a

TABLEAU I

Caractères biologiques du bacille de Whitmore et des Flavobactéries protéolytiques.

	Whitmore class	S. 52237	S. 5691	S. 436	S. 59214	S. C 141	S. 59361	S. 59386	S. 59426	*Fl. orchitidis*	S. 37 Aberdeen (*Trifolii*)	S. 57 Noumea (*Suaveolens*)	S. 128 (*Fl. flavum*)	S. 119 (*Fl. folia*)	S. F5 (*Fl. rhenanum*)	S. G3 (*Fl. folia*)	S. 1691 (*Fl. aurogenes*)	*Fl. liphi*	*Fl. diffusum*	*Fl. oceanica*	*Fl. xanthium*	*Fl. caudatum*	*Fl. hydrophylum*	*Fl. fermentans*	*Fl. flavum*	*Fl. biazotea*	*p*
Mobilité	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Gélatine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
NO_2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Lactose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×	+	+	+	+	+	+	+	
Arabinose																											
Xylose		+						+						×													
Rhamnose																											
Galactose		+	×						×			+			+	+	×										
Lévulose								+	×			+	+	×	+	+	+						+				
Mannite	+							×												+			+				

Saccharose .	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	+	+	+	+		
Esculine . .		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+								—		+			
Amidon . .		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+		—	—	+	+			—	+	+	—	+				
Lait . . .	CP	Ac	A	P	O	—	P	P	—	CP	Ac	Ac	Ac	—	Alc	Alc	AP	Ac	—	—	Ac	—	CP		*d*	Ac		
Urée . . .	*d*	—	—	—	+,+	—	×	+	—		—	—	—	—	—	—	—	—		—	—		—			—		
H_2S . . .	*d*	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	+	—	—	—	—	×		+	—		+	+	+	—		
Indole . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	+	—	—		—	+	—	+	+	—	—		
Citrate . .	+	+	+	+	+	+	×	—	+		—	+	—	—	×	+	—	+		—			—			—		
APP . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—		—			—			—		
VP . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—			×			—	—		+			+					+	
RM . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—			—	+		+			+					+	
Sérum coagulé	+	×	×	—	+,+	×	—	—	+	+	+	+	+		—	+			—	—	+					+		
Pouvoir pathogène. .	+	+	+		+				+		+	+	+	+		+	+											

Légende :

+ réaction positive ; — réaction négative ; *d* : réaction variable ; C : coagulation ; CP : coagulation et peptonisation ; Ac : acide ; Alc : alcalin ; × réaction faible.

déjà souligné ces analogies cliniques, anatomocliniques, épidémiologiques entre la mélioïdose et les chromobactérioses en général. Il en résulte que la mélioïdose est appelée à perdre son rang d'entité clinique pour devenir un cas particulier de chromobactériose.

On admettait que la maladie due au bacille de Whitmore restait cantonnée à l'Est Asiatique ; Girard avait cependant signalé le germe à Madagascar chez le porc. Un travail récent de A. Provost et M. Viguier (17) nous apprend l'existence de l'affection au Tchad. Ce qui vient confirmer la thèse de l'universalité de la plupart des espèces pathogènes. Le Queensland et les Antilles Néerlandaises seraient paraît-il également atteints par le bacille de Whitmore.

Les chromobactérioses sont des affections communes à l'homme et aux animaux. Elles ne sont pas seulement dues aux espèces protéolytiques réductrices de nitrates. Des chromobactéries immobiles *(Empedobacter)* ou non protéolytiques variées peuvent tout aussi bien provoquer des affections suppurées (1) (4). Pour l'instant, nous nous en tenons au seul groupe susceptible de donner place au bacille de Whitmore. C'est grâce aux recherches de microbiologie comparée que le cadre de ces affections sera mieux délimité.

A côté du bacille de Whitmore typique gravitent de nombreuses variétés selon le lieu géographique, l'hôte ; ces variantes ont été parfaitement décrites par les différents auteurs cités en référence, en particulier par Chambon et ses collaborateurs. Mais il n'est pas douteux qu'il existe des variantes biochimiques qui seront peu à peu mieux identifiées, le cadre de ces *Flavobactérioses* est appelé à s'élargir au cours des enquêtes qui seront effectuées et des souches très voisines des bacilles extrême-orientaux ne tarderont pas à être reconnues. Cet avis fut déjà exprimé par Lapeyssonnie en 1958 (18).

Ces observations permettent dès maintenant de dresser un tableau pratique et simplifié pour la détermination de ce groupe de germes :

Gélatine liquéfiée

Réaction des nitrites positive

Glucidolytiques :

Lactose : +; H_2S +.
Fl. flavum (Indole : +).
Fl. fermentans (Indole : —).
H_2S : —.
F. biazotea-aurogenes.
Fl. orchitidis.

Lactose le plus souvent +; H_2S variable.
Fl. pseudomallei.

Lactose : —; H_2S : +; Indole : +.
Fl. hydrophylum et *suaveolens* (très voisins).

Indole : —.
Fl. oceanica, *Fl. typhi* et *Fl. trifolii.*

H_2S : —; Indole : +.
Fl. folia-xanthium.

Indole : —.
Fl. rhenanum-caudatum.

L'espèce décrite sous le nom de *Fl. diffusum* est mal connue, les caractères imprécis n'ont aucune valeur taxinomique. Le tableau d'ensemble résume les principaux caractères des *Flavobacterium* du groupe envisagé dans cette étude.

En conclusion :

La question posée au début de ce travail avait pour objet le contrôle des relations possibles entre le bacille de Whitmore, agent classique de la mélioïdose, et certains *Flavobacterium* protéolytiques rencontrés en médecine vétérinaire et en médecine humaine, ou dans la nature. Ces germes sont des agents occasionnels de suppurations ou de septicopyohémies qui ne sont pas sans évoquer par leur allure clinique et leur épidémiologie ce que l'on sait de la mélioïdose. Les comparaisons effectuées aboutissent à la notion d'universalité de ces bactéries, antigéniquement voisines dans certains cas, malgré des origines extrêmement différentes.

Le bacille de Whitmore se comporte en tous points comme un représentant de la famille des *Pseudomonadaceae*, genre *Flavobacterium*, ainsi que l'avait pensé Bergey en 1930. L'agent de la mélioïdose possède les caractères majeurs des *Flavobacterium* protéolytiques, réducteurs de nitrates, glucidolytiques.

Ce bacille de Whitmore, saprophyte du sol et des eaux, devient occasionnellement responsable de la mélioïdose qui rentre dans le cadre des chromobactérioses, affections relativement fréquentes, communes à l'homme et aux animaux.

Toutes ces notions n'ont pu être acquises qu'en faisant appel aux méthodes de la microbiologie comparée.

Le bacille de Whitmore redevient alors le *Flavobacterium pseudomallei* Bergey 1930.

P.-S. — Les souches de bacilles de Whitmore provenaient : de l'Institut Pasteur de Paris, de l'Institut Pasteur de Saigon et de l'Université de Québec. Nous adressons nos remerciements à MM. les Directeurs. Nous remercions également M. le professeur Hauduroy qui nous a fait adresser ces souches, M. le docteur Shewan d'Aberdeen (Torry Res. Station) pour le germe n° 37 et M. le docteur Chambon à qui nous sommes redevables d'un sérum anti-Whitmore et de précieux conseils.

Résumé

Les auteurs montrent dans cette étude de microbiologie comparée que le bacille de Whitmore responsable de la mélioïdose est un authentique *Flavobacterium* ainsi que le Bergey's *Manual* le suggérait en 1930.

Il entre dans le groupe des *Flavobacterium* protéolytiques, réducteurs de nitrates en nitrites, glucidolytiques.

Sa position taxinomique est précisée. Il résulte de ces notions que la mélioïdose n'est en définitive qu'un cas particulier des *Chromobactérioses*, affections septicopyohémiques, ou suppurées, communes à l'homme et aux animaux. Les responsables en sont des bactéries chromogènes mésotrophes, hôtes habituels du sol et des eaux douces ou marines.

Le bacille de Whitmore doit alors porter le nom de *Flavobacterium pseudomallei* (Whitmore) Bergey, 1930.

École de Médecine de Poitiers,
Institut Pasteur de Nouméa,
Services vétérinaires de la Vienne et de l'Armée.

Bibliographie

1. Brisou (J.). — *J. Path. Gén. et Comp.*, 1958, **58**, 211.
2. Peloux (Y.) et Brisou (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 63.
3. Tysset (C.), Vacher (B.) et Denefle (J. P.). — *Rev. Corps Vet. Arm.*, 1958, n° 2, 54.
4. Brisou (J.). — Les Pseudomonadaceae. Baillet éd., Bordeaux, 1958.
5. Brisou (J.), Tysset (C.) et Vacher (B.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, **96**, 633.
6. Buttiaux (R.) et Vandepitte (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **98**, 398.
7. Brygoo et Richard. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **83**, 822.
8. Chambon (L.) et Fournier (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **91**, 365.
9. Bergey's. — Manual of Det. Bact.. Éd. 1957.
10. Bergey's. — Manual of Det. Bact.. Éd. 1930.
11. Brindle et Cowan. — *J. Path. and Bact.*, 1951, **63**, 674.

12. Chernomordik (A. B.). — *Vest. Akad. Naouk SSSR, Ser. biol.*, 1956, **2**, 121.
13. Chambon (L.) et Lajudie. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1954.
14. Chambon (L.) et Fournier (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **91**, 472.
15. Chambon (L.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **88**, 315.
16. Chambon (L.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **89**, 229.
17. Provost (A.) et Viguier (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **98**, 461.
18. Lapeyssonnie (L.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, **95**, 334.

ÉTUDE CLINIQUE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET MYCOLOGIQUE DE LA CHROMOBLASTOMYCOSE A MADAGASCAR

Par E. R. BRYGOO et G. SEGRETAIN (*)

Parmi les acquisitions récentes de la parasitologie on doit faire une place importante aux progrès réalisés dans la connaissance des mycoses humaines.

La chromoblastomycose a bénéficié d'un renouveau d'intérêt et les dix dernières années ont vu s'étendre son domaine contribuant ainsi à lui faire reconnaître la place qu'elle mérite dans la pathologie tropicale.

Certes, le rôle de la chromoblastomycose ne peut être considéré comme d'importance économique et ne peut en aucune façon être comparé à celui des protozooses transmises par arthropodes ou même à celui des helminthiases. Cette affection mérite cependant que les responsables de la Santé Publique et de l'Éducation Sanitaire s'y intéressent et ne considèrent pas cette mycose comme une simple curiosité dermatologique ou mycologique.

Si, il y a quelques années, on estimait à 200 le nombre des cas mondiaux connus, il a fallu rapidement se rendre à l'évidence et admettre que cette rareté n'était qu'apparente et que la maladie était, en fait, le plus souvent ignorée. Ainsi au cours de ces dernières années, on a pu en signaler de nombreux cas au Congo Belge, au Venezuela, en Australie et dans d'autres pays. En 4 ans nous en avons dépisté 129 cas à Madagascar.

La bibliographie de la chromoblastomycose est d'ailleurs déjà considérable puisqu'elle comprend plus de 350 titres.

Cette mycose, responsable de nombreux cas d'infirmités actuellement incurables, mérite également notre attention d'un point de vue plus général. Jusqu'à ces dernières années, on admettait en effet qu'il s'agissait d'une affection strictement dermique sans généralisation profonde et n'ayant par conséquent qu'une action indirecte sur l'état

(*) Séance du 8 juin 1960.

général. Or, depuis peu sont publiés des cas avec généralisation : en 1957, aux Indes, un enfant de 7 ans meurt d'une affection chromoblastomycosique de la peau et des os ; en 1957, au Japon, une écolière de 8 ans qui présentait une lésion du visage fait une métastase cérébrale mortelle où l'on retrouve le même champignon que dans la lésion cutanée (9) (12) ; enfin en 1958 en Afrique du Sud, on signale un abcès cérébral chromoblastomycosique chez un Bantou (14).

Ces deux dernières localisations cérébrales sont particulièrement intéressantes car elles permettent de faire la liaison entre la dermatite verruqueuse et l'abcès cérébral mycosique à *Cladosporium trichoides*. Cependant Trejos a distingué nettement ce dernier champignon des agents de chromoblastomycose du genre *Cladosporium* (23).

Nous ne reviendrons pas sur le problème de l'historique de la chromoblastomycose à Madagascar traité antérieurement (4). Il convient cependant d'ajouter aux références alors citées, tout d'abord la thèse de W. Huttel en 1944 (11) où se trouve rapporté plus en détail le cas malgache de Harant et Huttel (10), puis l'observation de Friess et Chiapponi de 1946 (8). Pour cette dernière observation les auteurs croyaient avoir affaire à un cas contracté au Maroc, mais comme il s'agissait d'un militaire malgache, il est très probable que l'affection avait en réalité été contractée à Madagascar.

I. — Fréquence et répartition de l'affection

La mise en évidence en un temps restreint, puisque l'enquête actuelle ne commença qu'en 1955, de 129 cas de chromoblastomycose montre que cette affection est relativement fréquente à Madagascar. Ce pays est même un de ceux où cette mycose est le mieux représentée.

La répartition géographique des cas observés est loin d'être homogène. La détermination des lieux où la maladie fut contractée et la répartition des cas entre les différents groupes ethniques de l'île fera ressortir la notion de foyers endémiques.

a) *Lieux de contamination.* — Des renseignements furent obtenus pour 107 cas. Il convient certes de faire des réserves sur la validité des renseignements obtenus à l'interrogatoire des malades, mais on peut cependant définir des cas où le lieu de contamination est connu d'une manière à peu près certaine et d'autres où le lieu de contamination n'est connu que de façon probable. Nous présentons dans le tableau I et dans la carte figure 1 la répartition par district.

Tableau I

Répartition géographique des cas.

Lieu de contamination	Localisations		Total
	Probables	Certaines	
Districts du Sud-Est :			
Ambovombe	1	18	19
Amboasary	1	20	21
Fort-Dauphin	2	10	12
	4	48	52
Districts de la Côte Est :			
Vangaindrano	1	1	2
Farafangana	1	0	1
Vohipeno	1	1	2
Fort-Carnot	1	1	2
Manakara	0	3	3
Mananjary	1	2	3
Nosy-Varika	0	2	2
Mahanoro	1	1	2
Moramanga	1	1	2
Tamatave	8	2	10
Fenerive	0	2	2
Antalaha	1	6	7
Andapa	0	2	2
Sambava	0	6	6
	16	30	46
Autres districts :			
Betioky	0	1	1
Ihosy	0	1	1
Ambohimahasoa	0	1	1
Ambositra	0	1	1
Fandriana	0	1	1
Ambatondrazaka	1	0	1
Diégo-Suarez	2	1	3
	3	6	9

Ainsi près de la moitié des cas localisés (52 sur 107) provient des 3 districts du Sud : Ambovombe, Amboasary, Fort-Dauphin qui sont loin d'être les plus peuplés. Les districts de la côte Est avec 46 cas viennent ensuite.

b) *Répartition entre les groupes ethniques :*

Européens : 3.
Malgaches : 126.

Pour 17 des 126 Malgaches, le groupe ethnique n'a pas été précisé. Pour les 109 autres, la répartition est consignée dans le tableau II.

Fig. 1.

L'étude de cette répartition montre que 41 des 109 cas considérés furent observés chez les Antandroy. Le taux de 1 pour 6.819 est le plus élevé connu. Le chiffre le plus élevé signalé jusqu'à présent en dehors de Madagascar est celui donné par Romero et Trejos pour

le Costa Rica avec 1 pour 24.000 (20). Une fréquence supérieure à 1 pour 10.000 est particulièrement élevée pour une mycose. La population voisine des Antanosy avec un taux de 1 pour 12.563 est également sévèrement touchée.

TABLEAU II

Répartition ethnique des cas.

Région	Groupe ethnique	Population en 1956	Nombre de cas	Total	Taux de fréquence
Sud-Est :					
Pays de l'Androy.	Antandroy	279.600	41	41	1/6.819
Côte Sud-Est. .	Antanosy	138.200	11		1/12.563
	Antaisaka	296.000	8		1/37.000
	Antaimoro	163.600	7	32	1/23.371
	Antanala	209.200	5		1/41.840
	Antaifasy		1		
Côte Est . . .	Betsimisaraka	728.400	17	17	1/42.847
Nord	Tsimihety		4	4	
Côte Ouest . .	Sakalava	289.200	5	6	1/57.840
	Makoa		1		
Sud-Ouest. . .	Mahafaly	81.800	1	1	1/81.800
Centre. . . .	Merina	1.188.500	5		1/237.700
	Betsileo	576.800	3	9	1/192.266
	Bara		1		

Les groupes ethniques particulièrement importants des Hauts Plateaux, Merina et Betsileo, ne sont représentés que par 8 cas, alors qu'ils totalisent 44 0/0 de la population considérée (1.765.300 sur 3.950.700), ce qui se traduit par les taux de fréquence les moins élevés : 1 pour 237.700 et 1 pour 192.266. D'ailleurs lorsque l'on étudie en détail les fiches de ces malades, on observe que sur les 5 Merina l'un résidait à Moramanga (contrefort Est), l'autre à Nosy-Varika (côte Est), un troisième était amené par sa profession à faire de longues tournées à pied sur la côte Est et Nord. L'affection du quatrième fut dépistée à Tamatave, celle du cinquième à Fort-Dauphin.

L'un des Betsileo fut dépisté occasionnellement sur la côte Nord-Ouest sans qu'il ait été possible de déterminer le lieu de contamination. Les deux autres par contre sont les seuls cas pour lesquels une contamination sur les plateaux semble devoir être retenue. Ces hommes déclarent en effet n'avoir pratiquement jamais quitté l'un le district de Fandriana, l'autre celui d'Ambohimahasoa.

Il faut d'ailleurs insister sur le fait que les taux de fréquence que nous venons de déterminer ne donnent qu'une image imparfaite de l'incidence réelle de l'affection. Il n'y a pas eu de prospection systématique de la population, mais un simple dépistage dans les formations sanitaires grâce à la collaboration de tous les médecins de l'Ile (*). Les chiffres obtenus sont des chiffres minimum. On peut cependant admettre, au moins en première approximation, que les différentes populations ont été également touchées par cette enquête.

c) *Situation des foyers endémiques.* — L'étude des lieux de contamination ainsi que celle des groupes ethniques touchés montre qu'il existe un important foyer dans le pays de l'Androy et une vaste répartition des autres cas le long de la côte Est, tandis que le reste du pays est à peu près indemne (carte, fig. 1). Or on doit envisager le rôle possible d'un facteur climatique, celui-ci intervenant par l'intermédiaire de la flore et de ses parasites puisque l'on a pu démontrer qu'au moins certains des agents de cette maladie se rencontraient à l'état saprophyte sur le bois (15) (18). Mais lorsque l'on considère une carte où se trouvent reportées les isohyètes annuelles, on peut se rendre compte que les deux régions où les cas sont particulièrement fréquents correspondent justement à des zones climatiques où les différences sont les plus marquées : la région de la côte Est, reçoit de 2.200 à 3.200 mm. d'eau par an, tandis que celle d'Ambovombe qui n'en est séparée que par 100 km., n'en reçoit que de 500 à 600 mm.

II. — Les aspects cliniques

Le nombre des lésions :

53 malades ne présentaient qu'une lésion unique,
73 malades présentaient plusieurs lésions,
dans 3 cas les renseignements cliniques fournis étaient insuffisants.

Le siège de la lésion unique :

Membre inférieur : 48 fois dont : pied : 22 fois ; jambe : 19 fois ; genou : 3 fois ; cuisse : 3 fois ; fesse : 1 fois.

(*) Nous tenons à exprimer ici nos remerciements à tous les confrères qui ont bien voulu nous aider pour ce travail. Le nom du docteur Borge se retrouve sur 34 fiches, ceux des docteurs Augey, Ratovondrahety, Thévenot sur plus de 10 fiches. Les docteurs Bergeron, Boidard, Bolstadt, Bonniol, Chabeuf, Grelier, Guérin, Kantor, Lagarde, Merz, Nosny, Saboret, Saint-Pastou, nous ont envoyé des prélèvements concernant de 2 à 8 malades atteints de chromoblastomycose.

Enfin, les docteurs Adorjan, Bem Premysl, Bertrand, Congeaud, Creff, Delpy, Deramond, Foucard, Kalcef, Kodelsky, Lamou, Marguet, Meyer, Patrouilleau, Poirier, Rakotoarivelo, Randrianilana, Ricard, Segonne, Trouillot nous ont chacun signalé un cas.

Membre supérieur : 4 fois dont : main : 2 fois ; coude : 1 fois; bras : 1 fois.

Visage : 1 fois (paupière).

L'extension des lésions multiples :

Un seul segment de membre intéressé : 32 fois dont : pied : 11 fois ; jambe : 21 fois.

Un seul membre intéressé : 27 fois dont : pied et jambe : 17 fois ; pied, jambe et cuisse : 2 fois ; jambe et cuisse : 5 fois ; jambe, cuisse et fesse : 1 fois ; genou et cuisse : 1 fois ; avant-bras et coude : 1 fois.

L'extension dépasse le membre : 14 fois.

5 lésions d'un seul membre inférieur associées à d'autres localisations : tronc : 2 ; un membre supérieur : 1 ; deux membres supérieurs : 1 ; visage : 1.

3 lésions des deux membres inférieurs seuls.

3 lésions des deux membres inférieurs associées à d'autres localisations : scrotum : 1 ; un membre supérieur : 1 ; deux membres supérieurs : 1.

3 lésions d'un membre supérieur associées à une autre localisation : cou : 2 ; thorax : 1.

La localisation des lésions.

Si l'on tient compte des localisations multiples, on obtient la répartition suivante, par fréquence décroissante :

Jambe	71
Pied	58
Cuisse	18
Genou	10
Avant-bras	8
Fesse	5
Thorax, main	3
Bras, coude, cou	2
Paupière, joue, scrotum	1

Il existe donc une nette prédominance des lésions à la partie basse du membre inférieur puisque 69 0/0 des localisations (129 sur 185) siègent au pied ou à la jambe.

Aspect des lésions.

Les descriptions cliniques données sur les feuilles de renseignements sont parfois très succinctes, il est alors difficile de se faire une idée précise de l'aspect réel de la lésion. Ayant examiné personnellement

32 malades, nous avons pu nous rendre compte combien il était parfois arbitraire de vouloir schématiser les formes cliniques. Non seulement un malade peut présenter simultanément des lésions ayant des caractères macroscopiques très différents, mais encore cet aspect évolue en fonction de l'infection secondaire et des traitements appliqués.

L'infection secondaire joue en effet un rôle considérable dans l'aspect des lésions. Les lésions bourgeonnantes, verruqueuses, s'effondrent par traitement pour laisser trace à un tissu cicatriciel, dépigmenté, légèrement surélevé.

La lésion élémentaire se présente souvent comme un nodule dermo-épidermique avec hypertrophie papillomateuse pseudo-verruqueuse. Ce nodule est rarement unique au stade où le malade vient consulter. On peut souvent observer des bourgeons multiples sur une partie du membre. Ulcéré ce nodule peut prendre l'aspect d'une tumeur végétante, saignante, d'aspect malin.

Parfois il s'agit de grands placards surélevés qui peuvent desquamer en écailles. Une seule fois nous avons observé des lésions circinées à bordure extensive et centre cicatriciel.

Un caractère important pour le diagnostic clinique de cette mycose est la double participation du derme et de l'épiderme.

Nous avons eu l'occasion d'examiner plusieurs cas où les nodules dermiques ne s'accompagnaient pas d'une participation épidermique. Dans chaque cas la biopsie montra qu'il s'agissait d'une tumeur maligne.

Délais de l'évolution.

En général, lorsque le malade vient consulter le médecin, la lésion évolue déjà depuis un temps assez long. Il est alors souvent difficile de faire préciser au malade le moment où l'affection débuta et les chiffres donnés sont souvent empreints de fantaisie.

Des renseignements furent obtenus pour 104 malades. La lésion évoluait depuis :

1 à 3 ans dans 43 cas ;
4 à 9 ans dans 30 cas ;
plus de 9 ans dans 29 cas.

Dans deux cas l'évolution était particulièrement courte : 4 et 8 mois ; par contre, nous avons également 6 évolutions de 20 ans, une de 25 ans, une de 30. Tels sont du moins les renseignements recueillis.

Parmi les 45 cas évoluant en principe depuis moins de 4 ans, 23 se présentaient avec une lésion unique, 22 avec des lésions multiples.

Tableau III

Durée d'évolution de la maladie et essaimage des lésions.

	Durée d'évolution				Total
	Moins de 1 an	De 1 à 3 ans	De 4 à 9 ans	Plus de 9 ans	
Lésion unique	2	21	15	2	40
Lésions multiples ne touchant qu'un segment de membre	0	10	8	9	27
Lésions disséminées. . .	0	12	7	18	37
Total	2	43	30	29	104

27 des 29 cas évoluant depuis plus de 9 ans avaient des lésions multiples.

En acceptant ces chiffres avec réserve, on peut remarquer cependant que si presque tous les malades chez lesquels l'affection évoluait depuis au moins 9 ans avaient des lésions multiples, déjà 22 des 43 malades où l'affection était théoriquement récente avaient eux aussi des lésions disséminées. Dans ces cas il faut évidemment tenir compte du fait que pour le patient la maladie n'a peut-être commencé qu'à partir du moment où elle s'est étendue.

Cette maladie de longue durée, compatible avec un bon état général, fait de ces sujets des infirmes mais non des impotents. Aussi certains malades sont amenés à prospecter divers centres médicaux dans l'espoir de trouver enfin le médecin capable de les soulager. Pour une enquête comme celle-ci, il est alors nécessaire de pouvoir reconnaître ces malades ambulants afin de ne pas les prendre « en compte » plusieurs fois. C'est ainsi que nous avons pu retrouver ces mois derniers à Tananarive un malade et nous rendre compte que dans notre première publication nous l'avions par erreur fait figurer à deux reprises : sous le n° 3 comme malade de Tuléar et sous le n° 21 comme malade de Morondava (4 *bis*).

Propagation des lésions.

L'extension des lésions de la chromoblastomycose semble se faire selon plusieurs procédés. Si l'on peut admettre la propagation de proche en proche lorsque les lésions multiples siègent sur un seul membre, il faut envisager un autre processus lorsque plusieurs mem-

bres sont atteints. Divers auteurs ont d'ailleurs observé le parasite dans des biopsies de ganglion. Dans le cas nº 25 (docteurs Bonniol et Saboret) il s'agissait d'un malade atteint de chromoblastomycose étendue de la jambe, soumis depuis plusieurs mois à des thérapeutiques anti-infectieuses diverses et à la radiothérapie. Il présenta dans la région de la cuisse une tumeur non encapsulée sans relation avec la peau, du volume d'un œuf de pigeon qui à l'intervention se révéla sous-aponévrotique. L'étude histologique montra en plein tissu musculaire des granulomes chromoblastomycosiques centrés par les parasites. On peut dans ce cas se demander s'il ne s'agit pas d'une vérification de l'hypothèse de Bopp qui se demande si les thérapeutiques anti-inflammatoires ne risquent pas de favoriser les disséminations en diminuant les réactions locales de l'organisme.

Évolution.

Nous n'avons jusqu'à présent pas eu connaissance de guérison ou d'amélioration spontanée. Tous les malades que nous avons eu l'occasion d'observer à plusieurs reprises présentaient des signes d'aggravation.

Dans 20 cas où la lésion était isolée nous avons des renseignements chiffrés sur la taille de la lésion et la durée probable de l'évolution.

Tableau IV

Durée d'évolution de la maladie et dimension des lésions.

Évolution	Largeur des lésions									Total
	2 cm.	3 cm.	5 cm.	6 cm.	8 cm.	10 cm.	15 cm.	20 cm.	30 cm.	
1 an	2 (*)	1	—	1	—	—	—	—	—	4
2 ans	2	—	1	—	—	2	1	1	—	7
5 ans	1	—	1	—	—	1	—	—	—	3
6 ans	1	—	—	—	—	1	—	—	—	2
7 ans	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
8 ans	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
9 ans	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
10 ans	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1
15 ans	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1

(*) Nombre de cas.

Il semble que l'on puisse conclure de l'étude de ce tableau que les lésions présentent un potentiel évolutif très variable suivant les individus en cause.

III. — Les circonstances étiologiques

Sexe.

18 cas sur 129, soit 14 0/0 furent observés chez des femmes. 111 cas, soit 86 0/0 chez les hommes (tableau V).

Age.

Les sujets âgés de moins de 30 ans ne représentent que 27 cas, soit 20 0/0 des observations, ce qui est remarquablement faible dans un pays où la moyenne générale d'âge est encore peu élevée. Près de la moitié des cas (62 sur 129) a été observée chez des sujets masculins âgés de plus de 40 ans. Il est cependant intéressant de noter 6 infections chez des sujets de moins de 20 ans (tableau V).

Tableau V

Répartition de la maladie suivant l'âge et le sexe.

Age	Hommes	Femmes	Total
De 10 à 19 ans	5	1	6
De 20 à 29 »	15	6	21
De 30 à 39 »	29	4	33
De 40 à 49 »	18	5	23
De 50 à 59 »	28	2	30
De 60 à 69 »	9	—	9
De 70 à 79 »	5	—	5
80 ans et plus	2	—	2
	111	18	129

Profession.

La plupart des Malgaches atteints de chromoblastomycose avaient une activité essentiellement rurale. Ils marchaient tous habituellement pieds nus. Sur les trois Européens touchés, l'un faisait régulièrement à pied de grandes tournées en brousse, les deux autres étaient des surveillants d'une plantation de sisal.

Mode de début.

Aucun renseignement scientifiquement valable n'a pu être recueilli sur les circonstances d'apparition des premières lésions. Les différentes données vernaculaires qu'il a été possible de recueillir montrent que l'affection a été parfaitement individualisée par les populations qui en souffrent.

IV. — Le diagnostic

Le diagnostic clinique.

Un clinicien, non prévenu de l'existence de l'infection dans une région peut passer à côté du diagnostic. L'erreur est d'autant plus facile que la maladie revêt des aspects cliniques les plus variés. Nos premiers cas de chromoblastomycose furent diagnostiqués sur des biopsies adressées par des cliniciens avec les diagnostics de tuberculose cutanée, syphilis, pian, épithélioma, maladie de Gilchrist. Par la suite lorsque nous eûmes signalé l'existence de l'affection et demandé que l'on en recherche les cas, nous avons reçu un certain nombre de prélèvements avec le diagnostic clinique de chromoblastomycose probable. L'histologie permettait d'infirmer ce diagnostic et de déterminer d'une manière précise l'étiologie de l'affection en cause. Nous avons ainsi reçu : 3 mélanosarcomes du membre inférieur, 2 fibrosarcomes, 1 épithélioma spinocellulaire, 2 papillomes, 1 angiome, 1 condylome vénérien, 1 pianome, 1 maladie de Darier, 5 dermatoses non spécifiques, mais ne présentant pas de lésions infectieuses (*).

Même pour le clinicien averti le diagnostic présente souvent de réelles difficultés. L'affection est suffisamment rare pour que l'expérience de chacun soit obligatoirement restreinte à moins que des circonstances géographiques favorables ne permettent de se spécialiser dans l'étude de cette affection.

Le diagnostic parasitologique.

De nombreux auteurs utilisent pour le diagnostic la recherche des éléments parasitaires dans les squames des lésions. Les conditions particulières de notre enquête nous ont fait préférer le diagnostic histologique. Nous ne disposons pas d'éléments permettant de comparer la valeur de ces deux techniques.

(*) Nous remercions notre collègue, le docteur P. Destombes, qui a bien voulu contrôler le diagnostic histologique de ces affections, ainsi que celui d'un certain nombre de nos cas de chromoblastomycoses.

Le diagnostic histologique.

Pour notre enquête, la mise en évidence des cellules fumagoïdes sur coupe fut la condition nécessaire et suffisante du diagnostic de chromoblastomycose.

Lorsque les cellules fumagoïdes existent aucune coloration spéciale n'est nécessaire pour les mettre en évidence. Ce sont des éléments isolés ou en amas, bruns, présentant une membrane épaisse, parfois divisés en plusieurs cellules par des cloisons transversales. Les cellules fumagoïdes se trouvent dans des microabcès ou isolées dans les tissus du derme ou de l'épiderme. Elles sont parfois incluses dans des cellules géantes.

Mais ces éléments parasitaires peuvent être rares, ils peuvent même faire complètement défaut sur des prélèvements pratiqués sur d'authentiques cas de chromoblastomycose.

Lorsque l'histologiste n'observe pas d'éléments parasitaires, soit que ceux-ci n'existent pas, soit qu'ils n'aient pas été reconnus, des erreurs de diagnostic histologique sont possibles. Les plus fréquents concernent la tuberculose cutanée.

Il n'existe pas à notre avis d'image histologique spécifique de la chromoblastomycose. Les lésions peuvent revêtir des aspects très différents que nous avons déjà décrits (4). Elles ont cependant en commun des éléments qui permettent de reconnaître un processus infectieux avec réaction inflammatoire chronique.

Lorsque l'on envisage l'hypothèse d'une chromoblastomycose et qu'il n'est pas possible de mettre en évidence les éléments parasitaires, nous estimons qu'il faut suspendre le diagnostic. On pourra attendre le résultat de la culture. Le plus souvent, il conviendra de demander une deuxième biopsie sur une lésion d'âge différent. Nous avons ainsi, avec le cas n° 42 (docteur Borge) dans une première biopsie, observé des lésions évocatrices de chromoblastomycose, mais ne permettant pas d'affirmer le diagnostic : une deuxième biopsie faite quelques jours plus tard en un autre point nous a donné un prélèvement riche en cellules fumagoïdes.

Le diagnostic mycologique.

Si la mise en évidence du parasite sur coupe est suffisante pour poser le diagnostic de chromoblastomycose, la culture n'en est pas moins d'un grand intérêt, car elle seule permet de déterminer l'espèce du champignon en cause. Les cellules fumagoïdes des différentes espèces sont restées jusqu'à présent indiscernables les unes des autres.

a) *Technique.* — Les conditions locales et le désir que nous avions de prospecter l'ensemble de l'Ile nous amenèrent à recommander l'utilisation d'un milieu de transport à base de pénicilline et de streptomycine.

Au début de l'enquête, nous recommandions aux chirurgiens de couper la biopsie en deux fragments, l'un à placer en fixateur histologique, l'autre pour le milieu de transport. Un certain nombre d'échecs dus à une contamination par des champignons saprophytes nous amena à recommander chaque fois que le volume de la biopsie le permettait de fragmenter la partie destinée à la culture et d'expédier chaque morceau dans un flacon distinct. Un certain nombre de prélèvements nous ont été adressés en eau physiologique.

A l'arrivée au laboratoire, la biopsie est mise en culture à la température de 30°. Au début nous procédions à un broyage du fragment avant l'ensemencement sur gélose et bouillon de Sabouraud. Nous préférons maintenant fragmenter les biopsies aux ciseaux et déposer chaque fragment sur la gélose. Cette mise en culture massive permet souvent de voir apparaître les micro-colonies noires *in situ*. Nous avons abandonné la culture en bouillon.

b) *Résultats des isolements.* — 89 prélèvements pour lesquels l'histologie montrait des cellules fumagoïdes furent mis en culture. 23 furent négatifs : absence de culture ou développement d'un contaminant banal. 66 permirent d'isoler le parasite, soit 62 sou hes distinctes et 4 réisolements.

12 prélèvements ne présentant pas de cellules fumagoïdes à l'examen histologique, mais qui cliniquement et histologiquement pouvaient correspondre à des cas de chromoblastomycose, furent mis en culture. Une fois il fut possible d'isoler une souche de *Cladosporium carrionii*. La culture a donc permis de redresser une fois un diagnostic histologique insuffisant ; par contre, 23 fois sur 89 la seule culture n'aurait pas permis de porter le diagnostic.

Pour 53 prélèvements de chromoblastomycose, 47 en milieu pénicilline-streptomycine, 6 en eau physiologique, nous avons relevé le délai écoulé entre le moment du prélèvement et celui de la mise en culture ainsi que le résultat de celle-ci (tableau VI).

L'observation des milieux de culture doit se prolonger pendant au moins 30 jours. Il est en effet arrivé que les colonies caractéristiques n'apparaissent que 30 jours après l'ensemencement, parfois sous des colonies de germes sporulés, contaminants banaux.

Nous avons noté les délais d'apparition des cultures pour un certain nombre de souches :

Phialophora pedrosoi : 6, 7, 8, 12 (2 souches) et 13 jours.

Cladosporium carrionii : 5, 8, 11, 12 (2 souches) 13, 19 et 30 jours.

Tableau VI

Réussite des cultures en fonction du milieu de transport et des délais de mise en culture.

Délais avant la mise en culture	Pénicilline-streptomycine	Eau physiologique
1 jour	0/1 (*)	0/1 (*)
2 jours	2/3	3/3
3 »	4/4	—
4 »	4/7	—
5 »	6/8	—
6 »	6/9	—
7 »	4/7	—
8 »	0/3	—
9 »	1/1	1/1
10 »	0/2	—
11 »	1/2	—
19 »	—	0/1

(*) Nombre de cultures positives/nombre d'essais.

Les raisons de l'échec des cultures sont variables. Parfois l'ensemble des tubes est rapidement envahi par un mycelium saprophyte qui rend vain tout espoir de déceler le champignon pathogène. Parfois aussi, mais plus rarement, les cultures restent entièrement stériles.

L'abondance des colonies sur les tubes est très variable. A plusieurs reprises, la souche ne fut obtenue que par de rares colonies à partir de 1 ou 2 tubes alors que nous ensemençons toujours au moins 8 tubes.

Il arrive que le champignon pathogène pousse seul. Ceci est rare. L'association avec des levures du genre *Candida* est fréquemment observée. La séparation des deux germes pose alors souvent de délicats problèmes de technique.

Pour 4 malades des cultures positives purent être obtenues à deux reprises différentes, après des intervalles assez importants :

— 1 an et 3 mois : cas 8, souche II : *C. carrionii* ;
— 1 an : cas 3, souche X : *P. pedrosoi* ;
— 8 mois : cas 24, souche XI : *C. carrionii* ;
— 6 mois : cas 25, souche XVIII : *P. pedrosoi.*

V. — Détermination générique et spécifique des champignons isolés (*)

Nous avons reçu et étudié à Paris 62 cultures d'agents de chromoblastomycose envoyées de Madagascar. Il s'agissait de primocultures ou d'un premier repiquage. Dans de rares cas, la souche n'ayant pu être purifiée, nous est arrivée souillée par des cultures de *Candida*. Il est à remarquer que le développement abondant du *Candida* en 48 heures ne gêne pas la croissance ultérieure de l'agent de la chromoblastomycose qui apparaît environ 8 jours après l'ensemencement au milieu de la colonie de *Candida*.

Pour purifier la souche pathogène du contaminant levure, nous avons utilisé la différence de sensibilité de ces deux germes à la nystatine. A des tubes de milieux pomme de terre-carotte ou de Czapek gélosé, on incorpore de la nystatine pour obtenir les concentrations suivantes : 50, 25, 12,5, 6,25, 3,1 et 1,6 µg./ml. Quatre à six jours après repiquage on observe que sur les milieux contenant 12 µg. 5/ml. de nystatine, l'agent de la chromoblastomycose se développe sans contaminant. Le champignon peut même croître après 12 jours sur les milieux contenant 25 µg. de nystatine par millilitre. Il est prudent de faire un repiquage sur milieu à la nystatine pour être certain de l'élimination du *Candida*.

Matériel et méthode.

Les souches reçues ont été cultivées à 30° sur les six milieux suivants : moût de bière gélosé, gélose de Sabouraud glucosée, gélose de Sabouraud maltosée, gélose peptone sans sucre, gélose pomme de terre-carotte et milieu de Czapek gélosé. La croissance des colonies et l'aspect des cultures ont été notés un mois après l'ensemencement. Comparativement on a cultivé les souches suivantes sur les mêmes milieux (**) : *Phialophora compactum* (1 souche n° 271), *Phialophora verrucosa* (3 souches n° 273 ; A 100 et A 101 de la collection LSH), *Phialophora jeanselmei* (3 souches n^{os} 69, 70 et 71), *Phialophora pedrosoi* (6 souches n° 248 ; A 131, A 135, A 136, A 137, A 138 de la collection LSH), *Cladosporium (Hormodendrum) algeriensis* (1 souche n° 537), *Cladosporium (Hormodendrum) chaquensis* (1 souche n° 536), *Cladosporium carrionii* (3 souches n^{os} 533, 535 (*Phialophora pedrosoi*

(*) Nous remercions Mme Vieu, née Couteau, pour l'aide qu'elle nous a apportée dans cette détermination.

(**) Sauf indication particulière, les numéros des souches sont de la collection du Service de Mycologie de l'Institut Pasteur.

var. *cladosporioides* de Nothern Queensland, Australie nos A 135 et A 136 de la collection LSH) et no 518), *Cladosporium trichoides* (4 souches nos 509, 519, 520 et 521).

Tous ces champignons donnent des colonies filamenteuses d'un aspect très semblable, de couleur brun noirâtre, avec des teintes gris-verdâtre ou violacé suivant les milieux et les souches. Seule la morphologie microscopique des souches isolées à Madagascar a été observée en culture sur lame sur les trois milieux suivants : moût de bière, pomme de terre-carotte et Czapek. Les cultures sur lame ont été réalisées en plaçant sur une lame stérile un carré de gélose ensemencé ensuite sur 2 ou 4 faces et recouvert d'une lamelle stérile. Après 8 à 15 jours, le champignon s'est développé sur la lame et la lamelle qui sont isolées et soit montées dans du bleu coton au lactophénol, soit séchées et colorées par la technique de Hotchkiss-MacManus. Les fructifications les plus typiques sont données par le milieu pomme de terre-carotte, mais certaines souches ont mieux fructifié sur milieu au moût de bière qui donne en général un développement trop filamenteux. Le milieu de Czapek donne le plus souvent des formes de souffrance du champignon, mais pour de rares souches ce fut le meilleur milieu de fructification.

Des cultures sur lame ont été réalisées également pour certaines souches de collection.

Résultats.

Sur les 62 souches reçues, 60 ont été étudiées provenant de 59 cas différents (dont 10 ont fait l'objet d'une publication antérieure) (4) ; on a identifié deux espèces dont la répartition en nombre est la suivante :

— *Phialophora pedrosoi* : 30 souches.

— *Cladosporium carrionii* : 29 souches.

L'aspect des colonies de ces deux espèces est très semblable et il est à peu près impossible de les distinguer macroscopiquement.

Aspect macroscopique des cultures.

Du point de vue coloration des colonies, si le revers est toujours noir, le duvet aérien prend le plus souvent une teinte gris brun verdâtre sur moût de bière, peptone et Czapek, tandis que sur les milieux de Sabouraud et sur pomme de terre-carotte, une teinte violette accompagne presque toujours la coloration brun noirâtre : certaines colonies sont franchement violettes sur gélose de Sabouraud maltosée. Chez les souches de collection des diverses espèces pathogènes qui ont été cultivées, cette teinte violette apparaît

également. En revanche DE VRIES dans son étude sur les *Cladosporium* (7) n'attire l'attention sur la teinte violette du mycélium que pour *C. fulvum*. Un *Cladosporium* saprophyte contaminant une de nos cultures a été facilement reconnaissable par sa teinte gris brun tranchant sur la coloration violette du pathogène.

La croissance la plus rapide de ces champignons se rencontre sur moût de bière où la gélose du tube de culture est couverte en 15 jours à 1 mois. Le développement des champignons est toujours plus lent sur les milieux de Sabouraud dont la gélose est rarement couverte. Les colonies sont extrêmement restreintes sur gélose-peptone sans sucre. Sur pomme de terre-carotte et Czapek, le champignon se développe dans la gélose, ne donnant le plus souvent en surface qu'un duvet léger. Ces caractères se retrouvent sur les souches de collection d'espèces différentes ; on peut cependant noter un développement dense sur Czapek des espèces suivantes : *C. trichoides*, *C. chaquensis* et *P. jeanselmei*.

La source carbonée de ce dernier milieu est le saccharose. En cultivant trois souches de *C. trichoides* et sept souches de *C. carrionii* sur un milieu synthétique au saccharose avec du sulfate d'ammonium (2 g. 0/00) comme source d'azote, on peut remarquer que le premier germe se développe sous forme d'un duvet gris blanc assez long, beaucoup plus abondant que le second dont le développement noir verdâtre est très faible et ras en surface.

Sur les divers milieux, la colonie se présente sous forme d'un duvet de longueur variable parfois presque nul, partant du milieu de culture, ou, lors d'une bonne croissance, d'un amas de filaments fongiques dense et dur. La longueur du duvet produit sur moût de bière gélosé est un peu différente suivant les deux espèces *C. carrionii* et *P. pedrosoi*, qu'il s'agisse de souches de collection ou isolées à Madagascar. En effet, *C. carrionii* donne un duvet ras velouté sur ce milieu tandis que sur 27 souches de *P. pedrosoi* de Madagascar, 8 seulement ont donné un duvet assez ras, tandis que 19 ont produit un duvet très long s'étendant sur le verre du tube et pouvant combler complètement le fond du tube. Chez les souches de collection d'autres espèces, la longueur du duvet est variable excepté pour *P. jeanselmei* qui donne un duvet court. Ce dernier champignon peut donner sur d'autres milieux des cultures glabres, mates parfois brillantes.

Fructifications des champignons.

L'étude microscopique des souches en culture sur lame a permis, par la forme des fructifications des champignons, de classer ces souches en genres et espèces.

Les 30 souches de *P. pedrosoi* n'ont présenté aucun caractère particulier. Les formes *Hormodendrum* sont très ramifiées, très courtes

(chaînes de 3 ou 4 spores en général). Les spores des formes *Acrotheca* sont soit arrondies soit très minces et allongées. Ces formes *Acrotheca* semblent plus fréquentes sur milieu pomme de terre-carotte. Nous n'avons jamais observé de production de phialides chez ces champignons.

Les 29 souches de *C. carrionii* n'ont produit que des fructifications de type *Hormodendrum* longues, formées de chaînettes très allongées et peu ramifiées de spores. Le nombre de spores par chaînette peut atteindre 16 ou 17 éléments, en particulier sur milieu pomme de terre-carotte qui favorise l'allongement des chaînettes. Pour être certain de la détermination de ces souches, nous avons mesuré les spores des chaînettes de deux d'entre elles et comparé ces mesures à celles des spores de 2 souches de *C. carrionii* et de 2 souches de *C. trichoides*. Les souches de *C. carrionii* provenaient du Northern Queensland et correspondaient aux deux souches d'Australie étudiées par Trejos dans sa description princeps de cette espèce nouvelle, dont des souches avaient été préalablement isolées et décrites au Venezuela (16), en Afrique du Sud (21) (22) et en Australie (17). Ces mesures ont été faites sur des fructifications obtenues en culture sur lames en milieux pomme de terre-carotte et moût de bière. Les tailles de ces spores sont consignées dans le tableau VII, chaque nombre représentant la moyenne arithmétique des longueurs de 37 ou 38 spores ; l'erreur standard et l'écart type ont été calculés d'après la méthode de G. Just (13).

D'après les données de ce tableau, la longueur des spores obtenues sur milieu au moût de bière est plus grande que celle des spores développées sur pomme de terre-carotte. La longueur des spores de *C. trichoides* est nettement supérieure à celle des spores des *Cladosporium* isolés à Madagascar ou en Australie. Ces dernières varient de 4,96 à 6 μ 62 sur moût de bière et de 4,63 à 4 μ 91 sur pomme de terre-carotte ; elles sont comparables aux valeurs obtenues par Trejos, la longueur moyenne des spores des 7 souches qu'il a étudiées étant comprise entre 4,48 et 5 μ 16.

Enfin, une suspension de spores de l'une des souches de Madagascar a été inoculée par voie intrapéritonéale à 3 souris et 3 hamsters. Les animaux n'ont présenté aucun symptôme de maladie. Ils ont été sacrifiés 8 mois après l'inoculation : à l'autopsie les souris ne présentaient aucune lésion et les rétrocultures d'organes ont été négatives ; chez les hamsters, la tunique de l'épididyme était nettement épaissie, atteignant 0,5 à 1 cm. de large. Les rétrocultures de testicules furent positives chez ces trois derniers animaux et celles de vésicule séminale chez un seul. Sur coupe, des cellules fumagoïdes typiques sont visibles dans la paroi du testicule. Le parasite n'a montré aucune tendance à se localiser dans le cerveau comme c'est le cas de *Cladosporium trichoides*.

TABLEAU VII

Longueur moyenne des spores.

Espèce	Origine et n° de la souche	Milieux de culture					
		Moût de bière			Pomme de terre-carotte		
		Moyenne	Erreur standard	Écart type	Moyenne	Erreur standard	Écart type
Cladosporium carrionii	Madagascar n° 27 (*)	5,28 μ	± 0,12	0,72	4,76 μ	± 0,11	0,68
Cladosporium carrionii	Madagascar n° 38 (*)	4,96 μ	± 0,18	1,11	4,63 μ	± 0,22	1,34
Phialophora pedrosoi var. *cladosporioides*	Australie n° 533 (°)	6,62 μ	± 0,22	1,32	4,91 μ	± 0,14	0,87
Phialophora pedrosoi var. *cladosporioides*	Australie n° 535 (°)	5,73 μ	± 0,19	1,19	4,86 μ	± 0,19	1,17
Cladosporium trichoides	Paris n° 509 (°)	8,10 μ	± 0,30	1,81	6,51 μ	± 0,23	1,43
Cladosporium trichoides	Venezuela n° 521 (°)	6,60 μ	± 0,16	1,01	6,81 μ	± 0,31	1,94

(*) Numéro de la souche de Madagascar.
(°) Numéro de la souche de collection du Service de Mycologie.

Les 29 souches de *Cladosporium* isolées à Madagascar doivent être identifiées à *Cladosporium carrionii* Trejos : en effet, la longueur de leurs spores correspond à celle des spores de cette espèce, de plus elles sont toutes isolées de lésions cutanées, et elles semblent ne présenter qu'une faible pathogénicité pour les animaux de laboratoire sans tendance à se localiser dans le système nerveux central.

A côté de l'Australie, de l'Afrique du Sud et du Venezuela, Madagascar est un des foyers les plus importants de chromoblastomycose provoqué par *Cladosporium carrionii*.

VI. — REMARQUES SUR LES AGENTS DE CHROMOBLASTOMYCOSE A MADAGASCAR

Sur les 129 cas de chromoblastomycose diagnostiqués par la mise en évidence du parasite dans les coupes histologiques, 62 permirent d'isoler le champignon responsable.

Sur ces 62 souches, 3 furent perdues après isolement et avant identification spécifique.

59 furent identifiées : 30 comme *Phialophora pedrosoi* ; 29 comme *Cladosporium carrionii*.

Il est intéressant d'étudier la répartition géographique des cas provoqués par ces deux champignons et l'influence de l'espèce sur le type clinique.

Répartition géographique des cas en fonction des agents pathogènes (voir carte fig. 2).

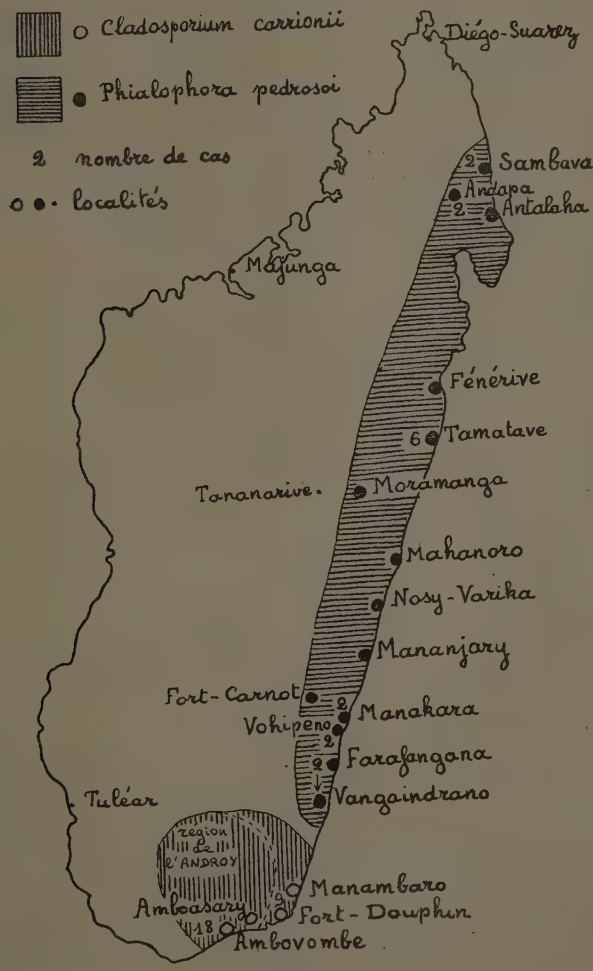


Fig. 2.

Si nous considérons la répartition géographique des lieux de contamination nous trouvons :

— Pour les 27 cas (sur 29) à *Cladosporium* pour lesquels nous avons des renseignements valables, un groupement en 4 centres de dépistage, Fort Dauphin-Manambaro 9 cas et Ambovombe-Amboasary (région de l'Androy) 18 cas. Ces quatre centres se trouvent localisés dans la région du Sud-Est de Madagascar.

— Pour les 25 cas utilisables (sur 30) à *Phialophora*, la répartition se fait entre 15 centres alignés le long de la côte Est ou sur la bordure Est des Hauts Plateaux. Neuf centres n'ont qu'un cas, 5 centres, Sambava, Andapa, Manakara, Vohipeno, Vangaindrano ont chacun deux cas, Tamatave grand centre chirurgical en a 6.

L'opposition entre l'éparpillement des cas à *Phialophora* le long de la côte Est et la concentration dans le Sud-Est des cas à *Cladosporium* est remarquable. Nous retrouvons cette opposition lorsque l'on étudie les groupes ethniques auxquels appartiennent les malades touchés par l'un ou l'autre champignon (tableau VIII).

Tableau VIII

Répartition des deux espèces pathogènes suivant les groupes ethniques.

	Cladosporium	*Phialophora*
Antandroy	15	0
Antanosy	7	0
Mahafaly	1	0
Antaisaka	2	1
Merina	1	3
Antaifasy	0	1
Betsileo	0	2
Sakalava	0	2
Antanala	0	2
Tsimihety	0	2
Antaimoro	0	3
Betsimisaraka	0	6
Groupe ethnique non précisé	3	6
Nombre total des cas.	29	28

Ainsi, seuls deux groupes ethniques (sur 12) ont des malades touchés par les deux espèces de parasites. Il convient en outre de souligner que plus de la moitié des cas à *Cladosporium* appartient au groupe des Antandroy, alors que ceux-ci ne présentent aucun cas à *Phialophora*. Cependant, cette répartition entre groupes ethniques

n'est pas un caractère racial, mais correspond à une répartition géographique des peuplements.

Cette répartition géographique particulière des agents pathogènes correspond à deux zones climatiques bien tranchées :

— la région de l'Androy reçoit de 500 à 600 mm. d'eau par an,
— celle de la côte Est en reçoit de 2.200 à 3.200.

Influence de l'espèce du parasite sur le type clinique.

a) *Sur la localisation des lésions.* — Les 28 lésions à *Phialophora* ont toutes commencé au membre inférieur. 27 fois elles ne touchent qu'un membre, sur lequel elles peuvent d'ailleurs occuper une surface parfois très importante. Dans le 28e cas les 4 membres étaient atteints.

24 des 29 lésions à *Cladosporium* siégeaient également, au moins partiellement au membre inférieur. 20 ne touchaient qu'un seul membre ; dans deux cas il y avait association avec des lésions du tronc, dans un cas avec des lésions de l'autre membre inférieur, dans le troisième une association avec des lésions des deux membres supérieurs. Mais pour 5 malades il n'y avait pas de lésions aux membres inférieurs, l'un présentait une lésion de la paupière, les quatre autres une lésion d'un membre supérieur, associé dans un cas à une lésion du cou.

Il semble donc que les lésions à *Cladosporium* peuvent se distinguer des lésions à *Phialophora* par :

1° Une tendance plus nette à la généralisation : 6/29 contre 1/28.
2° Une localisation moins stricte au membre inférieur : 24/29 contre 28/28.

En ce qui concerne ce dernier point, il convient de se rappeler que les lésions dues à la chromoblastomycose et observées en Australie sont le plus souvent localisées au membre supérieur. On peut évidemment expliquer ces localisations différentes par des habitudes vestimentaires distinctes. Il sera sans doute intéressant de comparer des séries dans chaque pays lorsque les observations seront suffisamment nombreuses. L'intérêt sera d'autant plus grand que le *Cladosporium* est fréquemment rencontré en Australie et au Venezuela.

b) *Sur le type des lésions.* — Les deux parasites, dont les lésions histologiques et parasitologiques nous semblent actuellement indiscernables peuvent l'un et l'autre donner des aspects en plaques à progression périphérique par bourrelet. Il semble cependant que le *Cladosporium* soit le seul à donner, du moins dans notre série, des lésions squameuses étendues (3 cas sur 29).

VII. — Le traitement

Traitement médical.

Entre les mains de nombreux auteurs, la thérapeutique médicale de la chromoblastomycose n'a donné jusqu'à présent que des résultats décevants. Nous avons pu suivre différents essais où furent utilisées à haute dose et jusqu'à la limite de la tolérance des thérapeutiques variées associant antifongiques, antibiotiques, radiothérapie. Les résultats cliniques immédiats furent quelquefois spectaculaires. Ils ne furent jamais que provisoires. Nous estimons que toute amélioration, et à plus forte raison toute guérison présumée, doit être contrôlée par l'examen d'une biopsie et par une culture.

Nous avons observé deux échecs instructifs :

— Le cas n° 8 à *C. carrionii* (docteur Boidard) fut traité pendant plus d'un an par les iodures à forte dose ; la biopsie pratiquée en fin de traitement permit de cultiver sans difficulté le champignon responsable.

— Le cas n° 25 à *P. pedrosoi* (docteurs Bonniol et Saboret) fut traité par de fortes doses d'iodure de sodium et de non moins fortes doses de terramycine. Le résultat local fut spectaculaire. Une amélioration considérable des lésions et une disparition de l'infection secondaire furent constatées. Mais une biopsie pratiquée en fin de traitement montra des cellules fumagoïdes dans le derme et la culture permit d'obtenir sans peine le parasite.

Cependant, divers traitements semblent pouvoir donner des résultats assez favorables (15 *bis*, 24) en particulier le calciférol (1, 3, 19). Tout récemment, de Feo et coll. (5, 6) semblent bien avoir obtenu des guérisons de deux malades par infiltration locale d'amphotéri-

---

Planche III

1. — Lésions multiples du pied et de la jambe. Cas n° 89. Agent pathogène, *Phialophora pedrosoi*, souche n° 46.
2. — Lésion unique du pied. Cas n° 90. Agent pathogène, *Phialophora pedrosoi*, souche n° 47.
3. — Dissémination des lésions à la cuisse et au poignet. Cas n° 25. Agent pathogène, *Phialophora pedrosoi*, souche n° 18.
4. — A plus fort grossissement, lésions en chou-fleur causées par *Phialophora pedrosoi*, souche n° 12. Cas n° 27.
5. — Lésion squameuse aplatie. Cas n° 34.
6. — Lésions réparties le long d'un lymphatique de la jambe, après 22 ans d'évolution. Cas n° 56.

1
3
4
2
6
5

1

4

2

3

5

cine B. Mais il faut pour cela que la lésion soit bien localisée. Six mois après le traitement, l'examen histologique et la culture d'une biopsie ont été négatifs.

Traitement chirurgical.

Devant l'échec de toutes les thérapeutiques médicales et le pronostic d'aggravation inexorable, il semble recommandable de recourir à l'acte chirurgical, du moins lorsque l'extension des lésions permet d'envisager une excision avec ou sans le secours d'une greffe cutanée.

Nous avons vu de belles réussites immédiates d'excision complète avec greffe (docteur Nosny, docteur Borge). Cependant on nous a déjà signalé des récidives sur des cicatrices d'intervention (docteur Kantor, docteur Lagarde) et il semble que lorsque la lésion a atteint une certaine extension le chirurgien ne peut plus atteindre en profondeur le tissu sain. Le pessimisme de Bopp quant aux résultats lointains ne nous semble pas exagéré, du moins en ce qui concerne les lésions étendues. Il y aurait certainement intérêt à suivre pendant plusieurs années les malades qui ont été soumis à une intervention chirurgicale pour chromoblastomycose.

Il n'en reste pas moins que l'excision chirurgicale de la lésion primaire lorsqu'elle n'a pas dépassé le stade d'un petit papillome verruqueux nous semble actuellement la seule conduite à tenir recommandable. Il importe évidemment de demander au chirurgien de passer largement à distance de la lésion. Nous avons reçu ainsi quelques pièces d'exérèse où il semble bien que la lésion ait été extirpée en totalité et que l'on puisse espérer la guérison définitive du malade.

Importance du diagnostic précoce.

En l'absence de toute thérapeutique médicale et étant donné que l'acte chirurgical ne peut guérir le malade que s'il intervient à un stade précoce de l'infection, il est du plus grand intérêt de dépister

---

Planche IV

1. — Dissémination des lésions aux deux jambes. Cas n° 24. Agent pathogène, *Cladosporium carrionii*, souche n° 11.
2. — Lésion unique de la jambe à *Cladosporium carrionii*, souche n° 38. Cas n° 81.
3. — Lésion à *Cladosporium carrionii*, souche n° 7, envahissant la jambe et le genou. Cas n° 14.
4. — Lésion desquamante en cocarde envahissant l'épaule, le dos et le bras, et provoquée par *Cladosporium carrionii*, souche n° 20. Cas n° 39.
5. — Envahissement des deux membres inférieurs et du scrotum après une évolution de 20 ans. Cas n° 79.

les cas de chromoblastomycose dès leur début. Pour obtenir ce diagnostic précoce il est nécessaire de procéder à une éducation aussi bien du personnel soignant que des intéressés eux-mêmes. Un programme d'éducation sanitaire devrait permettre d'amener assez tôt les malades au chirurgien, ceci d'autant plus facilement que la maladie est déjà bien individualisée par les populations qui ont su reconnaître le caractère inexorable de son évolution.

Résumé

1) 129 cas de chromoblastomycose ont été dépistés en quatre ans dans les formations sanitaires de l'Ile de Madagascar, qui est ainsi l'un des pays où cette mycose est la plus fréquente.

2) La répartition géographique des cas met en évidence deux foyers de contamination : l'un localisé dans le Sud-Est, l'autre réparti le long de la côte Est de l'Ile.

3) Le nombre des lésions, leur localisation, leur dissémination, leur aspect clinique sont indiqués ainsi que leur délai d'évolution.

4) La mise en évidence des cellules fumagoïdes sur coupe histologique est un mode de diagnostic sûr. Dans un seul cas, la culture a permis de redresser un diagnostic histologique négatif.

5) Dans 62 cas la culture a été obtenue. Sur les 59 souches déterminées deux espèces ont été trouvées : *Phialophora pedrosoi* dans 30 cas et *Cladosporium carrionii* dans 29 cas. Quelques remarques sont faites sur les cultures et la morphologie de ces germes comparativement avec divers agents de chromoblastomycose et avec *C. trichoides*.

6) Les cas provoqués par *Cladosporium carrionii* sont localisés au Sud-Est de Madagascar (Fort-Dauphin, Ambovombe). Les cas provoqués par *P. pedrosoi* sont répartis sur la côte Est. Les deux climats sont différents : la première région reçoit 500 à 600 mm. d'eau par an, la seconde de 2.200 à 3.200 mm.

7) Les deux parasites donnent les mêmes lésions cliniques. Les lésions provoquées par *C. carrionii* semblent avoir une tendance plus nette à la généralisation et une localisation moins stricte au membre inférieur. Ce parasite serait le seul à donner des lésions squameuses et étendues.

8) La biopsie toujours pratiquée a montré que les traitements médicaux ou avec rayons X, malgré l'amélioration clinique, étaient inefficaces sur le parasite. L'ablation chirurgicale doit être complète pour éviter les récidives.

Institut Pasteur de Madagascar
et Service de Mycologie, Institut Pasteur de Paris.

Bibliographie

Références de l'article.

1. Bonilla (E.). — Treatment of chromoblastomycosis with calciferol. Report of three cases. *Arch. Dermat. Syph.*, 1954, **70**, 665-667 in Bopp 1957.
2. Bopp (C.). — Sobre un caso de Cromomicose. *Ann. bras. Dermat. et Sif.*, 1947, **22**, 204.
3. Bopp (C.). — Tratamento da chromoblastomycose pelo calciferol. Porto Alegre Brasil. Lur. Do Globo S. A., 1957, 184 p.
4. Brygoo (E. R.). — La chromoblastomycose à Madagascar. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, **33**, 774-789.

4 *bis*. Brygoo (E. R.), Courdurier (J.) et Meyer (G.). — La chromoblastomycose à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur de Madagascar*, 1958, **26**, 11-22.

5. Costello (M. J.), de Feo (C. P.) et Littman (M. L.). — Chromoblastomycosis treated with local infiltration of Amphotericin B solution. *Arch. Dermat.*, 1959, **79**, 184-193.
6. de Feo (C. P.) et Harber (L. C.). — Chromoblastomycosis treated with local infiltration of amphotericine B solution. *J. Amer. med. Ass.*, 1959, **171**, 1961-1963.
7. de Vries (G. A.). — Contribution to the knowledge of the genus *Cladosporium* Link ex Fr. Baarn, Uitgeverij and Drukkerij Hollandia, 1952.
8. Friess et Chiapponi (L.). — Chromomycose du membre inférieur contractée au Maroc. *Cahiers méd. Union fr.*, 1946, **1**, 259-261.
9. Fukushiro (R.), Kagawa (S.), Nishiyama (S.) et Takahashi (H.). — Un cas de chromoblastomycose cutanée avec métastase cérébrale mortelle. *Presse Méd.*, 1957, **65**, 2142-2143.
10. Harant (H.) et Huttel (W.). — *Trichosporon pedrosoi* (Brumpt). Agent d'une mycose végétante d'origine malgache. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1944, **37**, 188-190.
11. Huttel (V.). — Mycose végétante à *Trichosporium pedrosoi* d'origine malgache. *Thèse Montpellier*, 1943.
12. Iwata (K.) et Wada (T.). — Mycological studies on the strains isolated from a case of chromoblastomycosis with a metastasis in central nervous system. *Japanese J. Microbiol.*, 1957, **1**, 355-360.
13. Just (G.) in Peterfi. — Methodik der Wissenschaftl. *Biologie* (Allgemeine Physiologie), 1928, **11**, 502.
14. Manson (M. D. E.). — Chromoblastomycotic brain abscess in a South Africa Bantu. Report of a case. *South Afr. J. Lab. and Clin. Med.*, 1958, **4**, 283-285.
15. Martin (D. S.). — The antigenic similarity of a fungus *Cadophora americana* isolated from wood pulp to *Phialophora verrucosa* isolated from patients with *Dermatitidis verrucosa* (Chromoblastomycosis). *Am. J. Trop. Med.*, 1938, **18**, 421-426.

15 *bis*. Martin (D. S.), Baker (R. D.) et Conant (N. F.). — A case of Verrucous Dermatitis caused by *Hormodendrum pedrosoi* (Chromoblastomycosis) in North Carolina. *Am. J. Trop. Med.*, 1936, **16**, 593.

16. O'Daly (J. A.). — La chromoblastomycosis in Venezuela. *Rev. san. y as. social*, 1943, **8**, 655-679.

17. Powell (R. E.). — Survey of chromoblastomycosis in Queensland. *Aust. J. Dermatol.*, 1952, **1**, 214-222.
18. Ridley (M. F.). — The natural habitat of *Cladosporium carrionii*, a cause of chromoblastomycosis in man. *Austr. J. Dermat.*, 1957, **4**, 23-27.
19. Rodriguez (O.). — Chromoblastomycosis. Su tratamiento con Calciferol. *Mem. III Congreso ibero Latino Americano de Derm.*, Mexico, 1959.
20. Romero (A.) et Trejos (A.). — La chromoblastomicosis en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.*, 1953, **1**, 95-115.
21. Simson (F. W.). — Chromoblastomycosis. Some observations on the types of the disease in South Africa. *Mycologia*, 1946, **38**, 432-449.
22. Simson (F. W.), Harington (C.) et Barnetson (J.). — Chromoblastomycosis. A report of six cases. *J. Path. and Bact.*, 1943, **55**, 191-198.
23. Trejos (A.). — *Cladosporium carrionii* n. sp. and the problem of Cladosporia isolated from chromoblastomycosis. *Rev. Biol. Trop.*, 1954, **2**, 75-112.
24. Van Vlierberghe (R. G.), Pattyn (S.) et Vanbreuseghem (R.). — Chromoblastomycose guérie chez un tuberculeux au cours d'un traitement par l'isoniazide. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1957, **37**, 965-971.

Répartition géographique des cas.

Afrique équatoriale, Cameroun.

Heuls (J.) et Orio (J.). — Premier cas de chromoblastomycose en Afrique équatoriale française avec isolement de la souche. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 887-893.
Campourcy (A.). — Chromoblastomycose au Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1947, **40**, 252-253.

Afrique du Nord.

Catanei (A.). — Les champignons parasites de la dermatite verruqueuse mycosique en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1944, **22**, 113-118.
Hadida (E.), Marill (F. G.) et Streit (R.). — Dermatite verruqueuse mycosique (chromoblastomycose). *Bull. Derm. Syph.*, 1953, **60**, 281-282.
Montpellier (J.) et Catanei (A.). — Mycose humaine due à un champignon du genre « Hormodendron » : *H. algeriensis* n. sp. *Ann. Derm. Syph.*, 1927, **8**, 626-635.
Montpellier (J.) et Catanei (A.). — Nouveau cas de dermatite verruqueuse observée en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1944, **22**, 13-15.

Afrique du Sud.

Findlay (G. H.). — Chromoblastomycosis caused by the Simson species of *Hormodendrum*. *South African Med. J.*, 1957, **31**, 538-540.
Friedlander (J.) et Moss (C.). — Chromoblastomycosis. *South African Med. J.*, 1949, **23**, 736-737.
Lurie (H. I.). — Fungal diseases in South Africa. *South African Med. J.*, 1955, **29**, 186-188.

MANSON (M. D. E.). — Chromoblastomycotic brain abscess in a South Africa Bantu. Report of a case. *South Afr. J. Lab. and Clin. Med.*, 1958, **4**, 283-285.

SIMSON (F. W.). — Chromoblastomycosis. Some observations on the types of the disease in South Africa. *Mycologia*, 1946, **38**, 432-449.

SIMSON (F. W.), HARINGTON (C.) et BARNETSON (J.). — Chromoblastomycosis : a report of six cases. *J. Path. and Bact.*, 1943, **55**, 191-198.

Argentine.

BALINA (P. L.), BOSQ (P.), NEGRONI (P.) et QUIROGA (M.). — Un caso de cromoblastomicosis de Argentina (Dermatitis verrugosa). *Rev. argent. dermatosif.*, 1932, **16**, 369-379.

NEGRONI (P.). — Estudio micologico del primer caso argentino de cromomicosis *Fonsecaea* (n. g.) *pedrosoi* (Brumpt, 1921). *Rev. d. Inst. Bact.*, 1936, **7**, 419-426.

Australie.

BARRACK (B. B.). — Chromoblastomycosis in Queensland. *Austr. J. Derm.*, 1952, **1**, 207-213.

HICKS (J. D.). — Chromoblastomycosis : report of a case. *Med. J. Austr.*, 1946, **33**, 705-706.

HILL (B. H. R.), COOK (L. G.) et SAYBY (C.). — Chromoblastomycosis (dermatitis verrucosa) : report of a case. *Austr. J. Derm.*, 1953, **2**, 80-82.

MACGEOGH (A. H.) et MYERS (W. K.). — Report of two cases of chromoblastomycosis in New South Wales. *Med. J. Austr.*, 1954, **2**, 218.

MEAD (K. W.). — Chromoblastomycosis at the age of eleven years. *Med. J. Austr.*, 1955, **2**, 165.

MEAD et RIDLEY (F.). — Sporotrichosis and chromoblastomycosis in Queensland. *Med. J. Austr.*, 1957, 192-197.

POWELL (R. E.). — Survey of chromoblastomycosis in Queensland. *Austr. J. Derm.*, 1952, **1**, 214-222.

SAXTON (W. J.), HATCHER (F.) et DERRICK (E. H.). — Chromoblastomycosis. With reports of two cases occurring in Queensland. *Med. J. Austr.*, 1946, **1**, 695-697.

TOD-STEVENS (F. R.). — Chromoblastomycosis. Correspondance. *Med. J. Austr.*, 1947, **1**, 93.

Brésil.

ALMEIDA (F. DE). — As Blastomycose no Brasil. *Ann. Fac. Med. Soã Paulo*, 1953, **9**, 69-163.

AREA LEAO (A. E. DE). — Chromoblastomycose. Dermatite verrucosa mycotica. Observação de um novo caso., *Scienta Med.*, 1923, **1**, 227.

AREAO LEAO (A. E. DE), CURY (A.) et MELLO (M. T.). — Cromoblastomycose. Observação de um novo caso. *Rev. Bras. Med.*, 1946, **4**, 697-702.

AZEVEDO (P. C.), LEITE (J. M.) et MORAIS (M.). — Considerações sobre a cromomicose e sua frequencia no Estado do Para. *Ann. Fac. Med. Cir. Para.*, 1952, **1**, 53-83.

BARBOSA (F. S.) et RENDA (J.). — Cromomicoses em Pernambuco. *Ann. Bras. Derm. sif.*, 1952, **27**, 159-165.

BOPP (C.). — Sobre un caso de cromomicose. *Ann. Bras. Dermat. et Sif.*, 1947, **22**, 204.

Fonseca (O. da), Ribeiro (O. O.), Area Leao (A. E. de) et Nogueira Penido (L. C.). — Mycose de type ulcéro-nodulaire semblable à la sporotrichose et produite par *Hormodendrum langeroni*. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 1772-1774.

Fraga (A.). — Sobre um caso de dermatite ulcero-nodular causada pelo *Hormodendrum langeroni*. *Med. Cir. do Brasil*, 1930, **38**, 321.

Gomes (J.). — Um novo caso de dermatite verrucoso. *Bol. Soc. med. cir. de Sao Paulo*, 1920, **3**, 42.

Gomes (J. M.). — Dermatite verrucoso. Um novo caso. *Bol. Soc. med. cir. de Sao Paulo*, 1921, **4**, 26-27.

Lacaz (C. S.). — Chromomycoses. *Brasil Med.*, 1938, **52**, 24-25.

Pedroso (A.) et Gomes (J. M.). — Sobre quatro casos de dermatite verrucosa produzida pelo *Phialophora verrucosa*. *Annais Paulistas Med. e Cir.*, 1920, **11**, 53-61.

Pereira (O. B.). — Mycologia das chromomycoses Identificação dos dois primeiros casos autochtonos do Rio Grande do Sul. 1938, Brasil. *Thèse Porto Alegre*.

Pessoa (M.) et Claussell (D. T.). — Notas em torno de um novo caso de cromomicose no Rio Grande do Sul. *Arquivos do Dep. Est. de Saud, Rio Grande do Sul.*, 1940, **1**, 73-79.

Silva (F.) et Araujo (E.). — Caso de chromoblastomycose. *Brasil Med.*, 1930, **44**, 539-541.

Canada.

Berger (L.). — Étude mycologique du premier cas canadien de chromoblastomycose. *Trans. Roy. Soc. Canad.*, 1944, **38**, 161.

Berger (L.), Beaudry (M.) et Gaumond (E.). — Chromoblastomycosis due to new species of fungus (First canadian case). *Canad. Med. Ass. J.*, 1945, **53**, 138-143.

Berger (L.) et Langeron (M.). — Sur un nouveau type de chromomycose observé au Canada (*Torula bergeri* n. sp.). *Ann. parasit.*, 1949, **24**, 574-599.

Chine.

Yew (C. C.). — Chromoblastomycosis preliminary report of a case observed in China. *Chin. Med. J.*, 1951, **69**, 476-480.

Congo Belge.

Defrenne (P.). — Troisième cas de chromoblastomycose au Congo Belge. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1952, **32**, 417-420.

Rasson (G.) et Thys (A.). — Deuxième cas de chromoblastomycose observé au Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1951, **31**, 547-550.

Thys (A.), Courtois (G.) et Vanbreuseghem (R.). — A propos de neuf nouveaux cas congolais de chromoblastomycose. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1952, **32**, 491-499.

Vanbreuseghem (R.), Vandepitte (J.), Thys (A.) et Windey (W.). — Premier cas de chromoblastomycose par *Phialophora pedrosoi* chez un indigène du Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1951, **31**, 495-500.

Costa Rica.

Romero (A.) et Trejos (A.). — La cromoblastomycosis en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.*, 1953, **1**, 95-115.

ROTTER (W.) et PENA CHAVARRIA (A.). — Untersuchungen über Blastomycosen in Costa Rica. *Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg.*, 1933, **37**, 1-10.

ROTTER (W.) et PENA CHAVARRIA (A.). — Weitere Untersuchungen über Blastomykosen in Costa Rica. *Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg.*, 1934, **38**, 406-417.

Cuba.

ARGUELLES CASALS (D.). — Cromoblastomicosis en Cuba. *Med. lat.*, 1943, **19**.

CASTRO-PALOMINO (J.) et ALFONSO-ARMENTEROS (J.). — Contribution al estudio de la cromoblastomicosis en Cuba. *Rev. Med. y cir. Habana*, 1941, **46**, 217-240.

HOFFMAN (W. H.). — La chromoblastomycosis en Cuba y la Enfermedad de Guiteras e « chapa ». *Rev. med. cub.*, 1928, **39**, 420.

PARDO-CASTELLO (V.), RIO LEON (E.) et TRESPALACIOS (F.). — Chromoblastomycosis in Cuba. *Arch. Derm. Syph.*, 1942, **45**, 19-31.

États-Unis.

BARWASSER (N. C.). — Chromoblastomycosis. Thirteenth reported case in the United States. *J. A. M. A.*, 1953, **153**, 556.

BINFORD (C. H.), HESS (G.) et EMMONS (C. W.). — Chromoblastomycosis. Report of a case from Continental United States and discussion of the classification of the causative fungus. *Arch. Derm. Syph.*, 1944, **49**, 398-402.

EMMONS (C. W.), HAILEY (H.) et HAILEY (H.). — Chromoblastomycosis : report of sixth case from Continental United States. *J. A. M. A.*, 1941, **116**, 25-28.

FRENCH (A. J.) et RUSSELL (S. R.). — Chromoblastomycosis. Report of first case recognized in Michigan, apparently contracted in South Carolina. *Arch. Derm. Syphil.*, 1953, **67**, 129-134.

HOWLES (J. K.), KENNEDY (C. B.), GARVIN (W. H.), BRUECK (J. W.) et BUDDINGH (G. J.). — Chromoblastomycosis. Report of nine cases from a single area in Louisiana. *Arch. Derm. Syph. Chicago*, 1954, **69**, 83-90.

LEWIS (G. M.), HOPPER (M. E.), CORMIA (F. E.) et POTELUNAS (M. D.). — Mycetomalike chromoblastomycosis affecting the hand. Further findings and comparative morphologic studies. *J. Inv. derm.*, 1948, **10**, 155-168.

MARTIN (D. S.), BAKER (R. D.) et CONANT (N. P.). — A case of Verrucous Dermatitis caused by *Hormodendrum pedrosoi* (chromoblastomycosis) in North Carolina. *Am. J. Trop. Med.*, 1936, **86**, 593-619.

MOORE (M.) et POTHER (P.). — Chromomycosis of the face : Report of a case and a study of the causative organism *Phialophora verrucosa*. *Arch. Derm. Syph.*, 1940, **41**, 42-54.

MUNDT (L. K.) et MOORE (M.). — Chromomycosis. Report of a case from Louisiana with a discussion of its clinical and mycologic features. *New Orleans M. and S. J.*, 1948, **100**, 558-565.

WEIDMAN (F. D.) et ROSENTHAL (L. H.). — Chromoblastomycosis. A new and important blastomycosis in North America. Report of a case in Philadelphia. *Arch. Derm. Syph.*, 1941, **43**, 62-84.

WILSON (S. J.), HULSEY (S.) et WEIDMAN (F. D.). — Chromoblastomycosis in Texas. *Arch. Derm. Syph.*, 1933, **27**, 107-120.

Finlande.

Sonck (C. E.) — *Finska Läk. sällsk. Hdl.*, 1954, **97**, 36.

Indes.

Andleigh (H. S.). — Chromoblastomycosis, review with report of probable case. *Indian J. Med. Sc.*, 1953, **7**, 409-414.

Burns (R. E.). — Chromoblastomycosis in a Canadian Airman serving in Ceylan. *Canad. Med. Ass. J.*, 1950, **63**, 595-596.

Kakoti (L. M.) et Dey (N. C.). — Chromoblastomycosis in India. *J. Indian Med. Ass.*, 1957, **8**, 351-355.

Indes Néerlandaises.

Bonne (C.). — Sur la présence de la chromoblastomycose aux Indes Orientales néerlandaises. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1930, **23**, 765-766.

Muller (H.), Esse (D. W.) et Hazebroek. — Een geval van chromoblastomycosis in Oest Java. *Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indie*, 1937, **77**, 3259-3268.

Shoucair (E. S.), Gordon (K. R.), Grant (L. S.) et Hill (K. R.). — Chromoblastomycosis in Jamaica. A case report. *W. Indian Méd. J.*, 1952, **1**, 211-215.

La Réunion.

Martin de Mirandol, Segretain (G.) et Bataillard. — Un cas de chromoblastomycose à La Réunion. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 884-887.

Mexique.

Gonzales Ochoa. — Hallazgo del *Fousecaea pedrosoi var. Cladosporioides* en México. *Rev. Iast. Salub. Enferm. Trop., Méx.*, 1941, **2**, 187.

Latapi (F.). — El servicio de Dermatologia del Hospital General (1905-1955). *Memoria del Cinquentario des Hospital General.* Mexico, 1955.

Lavalle (P). — Chromomycose in *Jadassohn Handb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten* IV/3. Verlag J. F. Bergmann, München, 1960.

Martinez Baez. — Un caso de probable dermatitis verrucosa. Estudio histopatológico. *Rev. Inst. Salub. Enferm. Trop., Méx.*, 1940, **1**, 593.

Rodriguez O. — Chromoblastomycosis. Tratamiento con Calciferol. *Mem. III. Congresso Ibero Latino Americano de Derm.*, Mexico, 1959.

Panama.

Calero (M. C.). — Chromoblastomycosis : report of two new cases in the Isthmus of Panama. *Arch. Derm. Syph.*, 1946, **54**, 265-277.

Calero (M. C.). — Chromoblastomycosis : report of a new case and a new clinical form. *Arch. Derm. Syph.*, 1948, **57**, 266-271.

Philippines.

Simmangco, Socorro, Aunario et Halde Carlyn. — Chromoblastomycosis first case in the Philippines. *J. Philip. Med. Ass.*, 1955, **31**, 117-120.

Puerto Rico.

Carrion (A. L.). — Chromoblastomycosis in Puerto Rico. *Puerto Rico J. Publ. Health Trop. Med.*, 1938, **14**, 37-55.

Carrion (A. L.) et Koppisch (E.). — Observations on dermatomycosis in Puerto Rico and report on a case of chromoblastomycosis. *J. Publ. Health and Trop. Med.*, 1933, **9**, 169-193.

Moore (M.), Cooper (Z.) et Weiss (R.). — Chromomycosis (chromoblastomycosis). Report of two cases. *Puerto Rico J. publ. Healtlh and Trop. Med.*, 1934, **9**, 169.

U. R. S. S.

Meriin (J.). — Weitere Beobachtungen über den Erreger der Europaïschen. Chromoblastomycosis. *Arch. f. D. u. S.*, 1932, **166**, 722-729.

Temkin. — Recueil de l'Institut dermato-venero de Leningrad. Orghiz, 1935.

Uruguay.

Mackinnon (J. E.). — Description d'une souche de *Phialophora verrucosa*. Thaxter (Medlar 1915) isolée du premier cas de dermatite verruqueuse observée en Uruguay. *Ann. Parasit.*, 1936, **14**, 78-84.

Mackinnon (J. E.). — Estadistica sobre 1.000 casos de micoses cutanea en El Uruguay y determinacion de las especies causantes. *An. Inst. Hig. Montevideo*, 1949, **3**, 83-94.

Vignale (B.), Montero (E. D.), Tost (J. F.) et Sanjinés (A.). — Cromoblastomycosis (segundo caso descrito en el Uruguay). *An. Fac. Med. Montevideo*, 1955, **40**, 87-92.

Venezuela.

Borelli (D.). — Micosis de Venezuela. *Rev. Inst. Salubridad y Enferm. trop.*, 1957, **17**, 129-139.

Campins (H.) et Scharys (M.). — Cromoblastomycosis. Comentarios sobre 34 casos, con estudio clinico, histologico y micologico. *Gac. méd. Caracas*, 1953, **61**, 127-151.

Celis Perez (A.). — Um caso de cromoblastomycosis de localizacion nasal y laringea. *Gac. méd. Caracas*, 1943, **1**, 8-10.

Homez (J. C.). — Diez casos de cromoblastomycosis de los Estados. Zulia y Falcon. Tratamiento con Radioterapia. *Rec. Soc. Med. Quir. del Zulia*, 1954, **28**, 5-25.

Montemayor (L.). — De sintesis estadistica y algunas conclusiones sobre 206 examenes micologicos. *Rev. Med. vet. Parasitol.*, 1950, **9**, 85-96.

O'Daly (J. A.). — La cromoblastomycosis en Venezuela. *Rev. san. y asist. social*, 1943, **8**, 655-679.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT DE 74 CAS DE MYCOSES TROPICALES PAR LE LAURYLSULFONATE DE CUPRAMMONIUM

Par NGUYEN-VINH-NIEN (*) (**)

La phytothérapie nous enseigne que le cuivre est puissamment anti-cryptogamique et met largement à profit cette propriété dans le traitement des maladies fongiques de la vigne et des arbres fruitiers.

La thérapeutique humaine, tout en reconnaissant la valeur antibactérienne et antifongique du cuivre, est plus réservée dans son emploi qu'elle limite à la désinfection des plaies superficielles. C'est qu'en effet le cuivre pénètre mal dans les téguments et il ne peut atteindre les Champignons qui siègent dans leurs couches profondes.

Donc, si le cuivre est délaissé par la Médecine, ce n'est pas à cause de sa valeur désinfectante mais en raison de sa mauvaise pénétration. Il faut donc trouver un moyen pour réaliser sa migration à travers les tissus et lui permettre, en conséquence, d'exercer son action antifongique.

Ce problème de la pénétration tégumentaire du cuivre fut résolu en faisant appel à l'iontophorèse qui, tout en permettant de guérir rapidement les épidermomycoses, apporte la preuve que le cuivre est un excellent antimycosique à condition qu'il pénètre dans les tissus.

L'application pratique de l'iontophorèse n'étant pas réalisable, Bailenger, Tasei et Clyti (1) ont pensé à combiner le cuivre à un acide doué d'un grand pouvoir de pénétration. Leur choix s'est porté sur l'acide laurylsulfonique. Ainsi a été préparé le *laurylsulfonate de cuprammonium :* corps chimique pur qui offre à la thérapeutique le cuivre en combinaison à un agent de pénétration possédant lui-même un fort pouvoir antiseptique.

Les essais cliniques réalisés en France (2, 3, 4) ont justifié l'hypothèse qui avait été le point de départ de la préparation de ce nouveau corps et ont confirmé l'activité fongicide que les expériences effectuées au Laboratoire avaient démontrée (1).

(*) Séance du 13 janvier 1960.

(**) Ce mémoire est publié avec la contribution de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.

La fréquence des mycoses en zone tropicale, jointe à leur diversité sont deux excellents facteurs qui nous ont conduit à l'expérimentation de ce nouvel antifongique.

Notre étude a porté sur 74 cas de dermo-épidermomycoses appartenant à des types cliniques extrêmement variés dont l'étiologie fongique, précisée par les examens de laboratoire, met en cause des Champignons de genres et d'espèces également multiples, représentés notamment par :

Candida albicans (Robin, 1853) Berkhout, 1923.
Ctenomyces interdigitalis Priestley, 1917.
Ctenomyces mentagrophytes Robin, 1853.
Epidermophyton floccosum Harz, 1870.
Malassezia furfur (Robin) Baillon, 1889.
Piedraia javanica Boedijn et Verbunt, 1938.
Trichophyton concentricum Blanchard, 1895.
Trichophyton ferrugineum (Ota, 1921).
Trichophyton rubrum Castellani, 1909.
Trichophyton sabouraudi Blanchard, 1895.
Trichophyton tonsurans Malmsten, 1845.
Trichophyton violaceum Bodin, 1902.

Les observations sont rapportées en fonction, d'une part des résultats obtenus, et d'autre part, de l'aspect clinique des lésions. Les médications antérieurement essayées sont éventuellement signalées. Les résultats ne traduisent pas seulement la guérison clinique mais tiennent généralement compte d'un examen de contrôle pratiqué au Laboratoire 2 à 3 semaines après la guérison apparente.

Dans ces conditions, nos résultats se décomposent comme suit :

I) *Pour les épidermophyties des plis*, sur 42 cas :

— 26 résultats excellents,
— 10 résultats bons,
— 4 résultats douteux,
— 2 échecs.

II) *Pour l'herpès circiné*, sur 8 cas :

— 4 résultats excellents,
— 2 résultats bons,
— 1 résultat moyen,
— 1 échec.

III) *Pour les trichophyties sèches*, sur 9 cas :

— 6 résultats excellents,
— 2 résultats bons,
— 1 résultat douteux.

IV) *Pour les trichophyties suppurées*, sur 2 cas :

— 1 résultat excellent,
— 1 échec.

V) *Pour le Pityriasis versicolor*, sur 5 cas :

— 3 résultats excellents,
— 2 résultats bons.

VI) *Pour le tokelau*, sur 2 cas :

— 1 résultat bon,
— 1 échec.

VII) *Pour les dartres annamites*, sur 4 cas :

— 3 résultats excellents,
— 1 résultat bon.

VIII) *Pour la Piedra*, sur 2 cas :

— 2 résultats bons.

Le laurylsulfonate de cuprammonium est appliqué localement soit sous forme d'une suspension à 1 0/0 dans un excipient non gras : c'est le gel ; soit sous forme de poudre à 3 0/0 de principe actif. Ces produits étant commercialisés sous le nom déposé de Laurycuivre (*).

I. — Épidermophyties des plis

A. — *Résultats excellents.*

Obs. I. — Nguyen-van-B..., 34 ans. Tache érythémato-squameuse de quelques centimètres de diamètre, à pourtour nettement orbiculaire siégeant au pli de l'aine. Le début de l'affection remonte à un an environ.

L'examen microscopique des squames prélevées à la périphérie de la zone malade montre des filaments mycéliens entrecroisés, tortueux, formés d'articles de 4 à 5 μ. La culture donne des colonies jaune citron, poudreuses, très lentes à apparaître, caractéristiques d'*Epidermophyton floccosum* qui se pléomorphisent rapidement en donnant de petites touffes de duvet blanc. Un fragment de culture, examiné au microscope montre de très nombreux fuseaux en massue, disposés en régime de banane, à extrémité distale plus renflée que l'extrémité proximale.

Le malade a essayé l'alcool iodé et la pommade de Whitfield avec des résultats aléatoires. Friction 2 fois par jour avec le gel Laurycuivre, pendant 3 jours, puis traitement par poudre et gel simultanément. Guérison en 10 jours sans récidive.

(*) Nous remercions les laboratoires Sarget (Bordeaux-France) d'avoir aimablement mis à notre disposition les produits nécessaires à cette expérimentation.

ROUSSEL

Pour combattre la maladie la plus répandue sur le globe....

Flavoquine

traitement et prophylaxie du **Paludisme** par ***une dose unique***

Pochette de 3 comprimés
Flacon de 12 comprimés

LES LABORATOIRES ROUSSEL
LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHÉRAPIE
35, BOULEVARD DES INVALIDES - PARIS 7e

5-28

ROUSSEL

QUALITÉ NESTLÉ SÉCURITÉ

pélargon

LE LAIT EN POUDRE LE PLUS MODERNE
POUR L'ALIMENTATION DU NOURRISSON

Lait entier acidifié additionné de glucides

6 caractéristiques essentielles

- Rapport optimum entre la graisse et les protéines
- Augmentation de la résistance aux infections
- Propriétés antidyspeptiques
- Parfaite digestibilité
- Action antirachitique et antianémique
- Régularité de la courbe de poids

SPEDIC 52M 4FERRY

Société de Produits Alimentaires et Diététiques (SOPAD)
18, Place Henri Bergson - PARIS 8e

Obs. II. — Thai-van P..., 19 ans. Eczéma marginé de Hebra typique, très prurigineux, associé à une mycose interdigitale des pieds avec macération et fissurations douloureuses.

A été déjà traité par une pommade à base d'un dérivé du benzothiazol qui n'apporte qu'une amélioration passagère. Le gel et la poudre Laurycuivre alternés sont prescrits. Guérison sans irritation au bout d'une semaine.

Obs. III. — Pham-thi-K..., 53 ans. Epidermomycose inguino-crurale débordant les plis en haut et essaimant à distance à la face interne des cuisses par petites plaques érythémato-squameuses. La culture sur milieu de Sabouraud permet d'identifier le champignon responsable : *Trichophyton rubrum* sous forme de colonies duveteuses, à pigment pourpre, à croissance très vigoureuse, se creusant de sillons radiés, réguliers en vieillissant ; fuseaux assez nombreux en quenouille ; aleuries abondantes du type *Acladium*.

Le traitement consistant en une application de gel est fait 2 fois par jour. Très grosse amélioration des lésions au bout de 5 jours. Guérison clinique après 10 jours de traitement sans irritation.

Obs. IV. — Nguyen-xuan-B..., 18 ans. Présente depuis 3 mois des lésions interdigitales des pieds extrêmement prurigineuses, limitées par une collerette d'épiderme blanchâtre macéré, à contours irréguliers. Traité sans succès par les colorants et par une poudre à base d'acide undécylénique.

La culture donne macroscopiquement des colonies très abondantes d'un blanc laiteux, à surface lisse au début, poudreuses par la suite, caractéristiques de *Ctenomyces interdigitalis*. Microscopiquement, on observe des fuseaux plus nombreux, très allongés, en quenouille, des aleuries nombreuses en grappes simples ou composées.

Traitement par le gel et la poudre alternés. Le prurit est calmé dès les premières applications. Guérison complète au bout d'une semaine.

Obs. V. — Le-van-K..., 27 ans. Épidermomycose des plis inguinaux et des plis interfessiers dont le début remonte à 3 ans. Le prélèvement et la culture montrent qu'il s'agit d'*Epidermophyton floccosum*.

Un premier traitement avec une pommade à base d'un dérivé du benzothiazol entraîne une guérison clinique rapide, mais à l'occasion d'une rechute, le même traitement ne donne plus aucun résultat, finissant même par irriter les lésions. Le gel au laurylsulfonate de cuivre appliqué 2 fois par jour, entraîne une amélioration rapide au bout d'une semaine. Le traitement est continué par la suite sous forme de poudre et de gel. Guérison sans récidive au bout de 18 jours.

Obs. VI. — Kha-van-T..., 42 ans. Épidermomycose inguinocrurale, bilatérale, interfessière, ayant débuté depuis 2 mois par la face interne des cuisses.

La culture montre la présence de *Trichophyton rubrum* dans les squames. Échec des antifongiques classiques.

Traitement par la poudre et le gel Laurycuivre simultanément. Guérison sans irritation en 12 jours.

Obs. VII. — Tran-binh-T..., 18 ans. Eczéma marginé de Hebra associé à une mycose interdigitale des pieds avec macération. A déjà été traité par l'acide undécylénique et une pommade à la chrysarobine sans grand

résultat. Traitement par le gel, en application 2 fois par jour sur les lésions. Guérison au bout de 2 semaines.

Obs. VIII. — Nguyen-khac-V..., 34 ans. Épidermomycose à localisations multiples : dos des deux mains, creux axillaire, lésions crurale et interfessière. Le prélèvement et la culture ont montré *Trichophyton ferrugineum*. Amélioration par un produit à base de dichlorocrésol mais récidives. L'application du laurylsulfonate de cuprammonium sous forme de gel entraîne malgré une certaine irritation la disparition des lésions après 15 jours de traitement.

Obs. IX. — Ton-nu-bich H..., 18 ans. Mycose interdigitale des pieds très prurigineuse, s'étendant à la sole plantaire. En outre, nombreux placards à la face interne du mollet droit.

Les squames, décollées au niveau des lésions, montrent de nombreux filaments mycéliens, à articles carrés, peu ramifiés.

La culture a permis d'identifier le champignon responsable : *Ctenomyces interdigitalis*. Traitement par la poudre au niveau des pieds et par le gel au niveau de la jambe. Guérison complète en 8 jours sans irritation.

Obs. X. — Nguyen-dinh-T..., 28 ans. Mycose interdigitale de la main gauche dont le début remonte à 2 mois. Le laboratoire confirme la présence d'*Epidermophyton floccosum*. Échec au traitement par un dérivé du benzothiazol. Un traitement par le gel laurycuivre est institué et provoque une guérison définitive sans irritation.

Obs. XI. — Ngo-van-Kh..., 17 ans. Dysidrose plantaire très importante, ayant débuté depuis 2 ans avec de nombreuses fissures douloureuses à la marche entretenue par la macération car le malade est un cultivateur qui doit travailler constamment dans l'eau boueuse.

Présence de nombreux filaments mycéliens se révélant par la culture comme appartenant au *Ctenomyces interdigitalis*. Nombreux remèdes essayés sans grand résultat : alcool iodé, solution antidartre à base d'acides salicylique et benzoïque, pommade à la pénicilline. Traitement par le gel, en même temps saupoudrage de poudre dans les gerçures. Guérison en 15 jours. Pas de récidive.

Obs. XII. — Thai-thi-B..., 28 ans. Épidermophytie localisée sur la plante des pieds sous forme de plaques rouges, inflammatoires, à bords criblés de vésicules très prurigineuses.

La culture montre la présence de *Trichophyton rubrum* dans les squames. Un dérivé de benzothiazol ne donne aucun résultat. Guérison en 6 jours par le gel Laurycuivre.

Obs. XIII. — Ta-van-C..., 25 ans. Lésion blanchâtre, très prurigineuse, au niveau du 4e espace interdigital du pied gauche, entourée d'une zone érythémateuse. La crème Phénergan fait cesser les démangeaisons sans pour autant faire disparaître la lésion. Application de gel 2 fois par jour avec saupoudrage dans les chaussettes et les chaussures. Guérison en 5 jours.

Obs. XIV. — Nguyen-van M..., 58 ans. Atteinte mycosique de tous les espaces interdigitaux avec desquamation très importante qui cache un épiderme rouge et suintant entraînant une gêne considérable à la marche. Le début de l'affection remonte à 6 mois.

L'examen microscopique et la culture montrent la présence de *Ctenomyces interdigitalis*. Amélioration passagère par pommade à la tyrothricine

et à l'aide d'une solution d'un dérivé du benzothiazol employée en badigeonnages. Applications de gel pendant 10 jours. Excellents résultats, sans irritation.

Obs. XV. — Pham-thi-V..., 35 ans. Intertrigo mycosique qui se trouve au niveau du pli de l'aine, gagnant ensuite le bas-ventre puis le ventre surtout au niveau de la ceinture, évoluant depuis un an. Les lésions fortement prurigineuses laissent suinter un liquide clair après grattage.

Applications de gel pendant une semaine, 2 fois par jour : nette amélioration. Devant l'absence d'irritation, traitement concomitant du gel et de la poudre : les lésions disparaissent les unes après les autres, celles du pli de l'aine en dernier lieu.

Obs. XVI. — Tran-thi-K..., 23 ans. Épidermomycose plantaire avec épaississement important de la couche cornée, laissant apparaître cependant des fissurations profondes et douloureuses dont le début remonte à un an et demi.

L'examen direct montre de nombreux filaments mycéliens, segmentés en articles rectangulaires ou carrés de 4 à 5 μ. La culture a permis d'identifier le champignon responsable : *Epidermophyton floccosum*. La malade avait essayé successivement la teinture d'iode, des spécialités à base de bisulfure de tétraméthyl thiuram, d'acide undécylénique et divers remèdes chinois qui n'ont apporté que des améliorations fugaces.

Traitement par le gel et la poudre associés. Nette amélioration dès la première semaine. Guérison clinique en 20 jours sans irritation.

Obs. XVII. — Do-van-T..., 28 ans. Dysidrose des mains caractérisée par de grosses vésicules isolées les unes des autres et siégeant à la face latérale des doigts dont le début remonte à 2 mois.

L'examen direct montre de nombreux filaments mycéliens flexueux, identifiés par la culture comme appartenant au genre *Ctenomyces*.

Le malade avait essayé, sans grand résultat, alcool iodé et pommade undécylénique. Guérison en 9 jours sans irritation par le gel.

Obs. XVIII. — Hoang-v-M..., 57 ans. Épidermomycose localisée à la région plantaire avec épaississement notable de la peau, laissant apparaître cependant un plan sous-jacent rose vif. La lésion très prurigineuse laisse suinter par grattage un liquide clair. L'affection remonte environ à 30 ans avec des périodes de rémissions durant lesquelles la peau redevient normale et les démangeaisons disparaissent. Les réveils ou poussées de démangeaisons se produisent spontanément ou à l'occasion d'ingestion de sels de quinine. Le prélèvement et la culture ont donné *Trichophyton violaceum*.

Le malade a essayé, avec des améliorations passagères, des préparations undécyléniques et des teintures sino-vietnamiennes. Application du gel 2 fois par jour : amélioration rapide et disparition du prurit dès la 1re semaine. Finalement, la peau redevient souple au bout de 22 jours et l'absorption de quinine n'a provoqué aucune rechute.

Obs. XIX. — Tran-van-T..., 16 ans. Mycose interdigitale des pieds dont le début remonte à un mois. Placards érythémato-squameux sur les cuisses et le bras. La culture permet d'identifier le champignon responsable : *Trichophyton tonsurans*.

Le gel appliqué 2 fois par jour entraîne la guérison après 10 jours de traitement sans irritation.

Obs. XX. — Nguyen-van-C..., 8 ans. Mycose interdigitale des pieds à forme vésiculeuse et suppurée, s'étendant à la face supérieure des orteils et au dos du pied droit. Douleurs très vives au frottement empêchant le port de toutes chaussures. Le champignon parasite appartient au genre *Trichophyton*. Échec des antifongiques classiques.

Après un traitement calmant, application de gel 2 fois par jour. Guérison des lésions en 10 jours par le gel et la poudre alternés.

Obs. XXI. — Nguyen-van-K..., 52 ans. Épidermomycose inguinocrurale très prurigineuse remontant à 2 mois environ. Traitement par le gel qui détermine la disparition des lésions et du prurit au bout d'une semaine. Malade revu 4 mois après : guérison maintenue.

Obs. XXII. — Pham-thi-H..., 30 ans. Intertrigo fessier et périanal accompagné de lésions d'onyxis et de périonyxis. La malade a été traitée auparavant par des antibiotiques à fortes doses (pénicilline + streptomycine). L'examen des squames met en évidence des filaments mycéliens et de nombreuses levures.

Sur milieu de Sabouraud, obtention de colonies crémeuses, lisses, convexes. Le repiquage sur milieu P. C. B. (pomme de terre, carotte, bile) permet d'obtenir une filamentation abondante et des chlamydospores caractéristiques de *Candida albicans*. Échec par des spécialités à base d'acide undécylénique, d'un dérivé du benzothiazol ainsi que par la pommade de Whitfield. Application du gel : guérison complète au bout de 3 semaines.

Obs. XXIII. — Bui-van-L..., 46 ans. Épidermomycose inguinale et périanale évoluant depuis 8 mois. Au niveau de la cuisse, plusieurs plaques très prurigineuses ayant environ 2 cm. de diamètre. Nombreux traitements sans résultat. Applications de gel Laurycuivre et administration de sirop Phénergan. Disparition du prurit et guérison en une semaine.

Obs. XXIV. — Cao-minh-N..., 22 ans. Lésions eczématisées plus ou moins étendues sur la voûte plantaire et éminences des gros orteils dont le début remonte à 2 mois. La recherche microscopique du champignon est négative. La culture sur milieu de Sabouraud montre des colonies blanches se développant rapidement, de *Trichophyton*. Traitement par le gel et la poudre alternés. Guérison en 5 jours.

Obs. XXV. — Luu-trong-H..., 17 ans. Périonyxis atteignant plusieurs doigts des deux mains avec onycholyse importante datant depuis 1 mois. Les pommades à l'auréomycine et à la pénicilline n'ont donné aucun résultat.

L'examen microscopique montre de nombreux filaments mycéliens et spores. Application de gel 2 fois par semaine. L'érythème disparaît, le bourrelet s'affaisse, la lésion perd rapidement son caractère inflammatoire au bout de 10 jours.

Obs. XXVI. — Trinh-van-K..., 43 ans. Mycose interdigitale des pieds avec éruption de papules très prurigineuses au niveau de la jambe gauche. La pommade à la pénicilline ne fait qu'aggraver les lésions.

L'examen microscopique montre un mycélium à segments courts et l'ensemencement sur milieu de Sabouraud donne sans difficulté des colonies caractéristiques de *Trichophyton rubrum*.

Le gel, appliqué deux fois par jour, entraîne une amélioration rapide puis la disparition des lésions, sans irritation au bout d'une semaine.

B. — *Résultats bons.*

Obs. XXVII. — Vu-thi-N..., 21 ans. Lésions d'athlete's foot caractérisées par une desquamation prurigineuse interdigitale des pieds avec suppuration, dues à une macération constante dans l'eau boueuse des rizières. A déjà été traitée par violet de gentiane, pommade à la chrysarobine qui n'ont apporté que des améliorations passagères. L'examen microscopique est positif et montre dans les squames de nombreux filaments mycéliens courts, flexueux, peu ramifiés.

La mise en culture donne une couche typique de *Ctenomyces interdigitalis*. Traitement par le gel et la poudre simultanément. Guérison au bout d'un mois.

Obs. XXVIII. — Tran-van-S..., 32 ans. Épidermomycose des plis interfessiers associée à des lésions des espaces interdigitaux des deux pieds évoluant depuis 2 ans. De nombreux traitements ont déjà été essayés sans résultat apparent. Traitement par le gel au niveau des plis et par la poudre au niveau des orteils. Disparition des lésions au bout de 3 semaines. Petite récidive 1 mois après, rapidement stoppée.

Obs. XXIX. — Ho-van-M..., 15 ans. Épidermomycose inguino-crurale et lésions suintantes au niveau de la cuisse. L'examen des squames montre de gros filaments mycéliens entrecroisés, ramifiés, à articles courts, rectangulaires de *Trichophyton rubrum*. Traitement par le gel qui permet de constater une guérison apparente au bout d'un mois. N'a pas été revu.

Obs. XXX. — Nguyen-dinh-H..., 38 ans. Mycose anale très prurigineuse depuis plusieurs mois. Le prélèvement et la culture ont donné *Trichophyton rubrum*. Des applications de gel amènent une amélioration rapide des symptômes cliniques. N'a pas été revu.

Obs. XXXI. — Le-xuan-D..., 21 ans. Eczéma marginé de Hebra, de type classique, siégeant au pli de l'aine, datant de 2 mois.

L'examen microscopique des squames montre aisément de nombreux filaments mycéliens entrecroisés, segmentés en articles carrés ou rectangulaires. La culture est positive et montre la présence d'*Epidermophyton floccosum*. Le malade avait essayé l'alcool iodé et une pommade undécylénique qui n'ont amené qu'une régression passagère. Application de gel 2 fois par jour. Guérison sans récidive au bout d'un mois.

Obs. XXXII. — Duong-thi-Q..., 24 ans. Intertrigo interdigital à levures apparu 2 mois auparavant. La pommade à l'auréomycine puis un onguent n'ont donné aucun résultat.

Le prélèvement et la culture ont donné *Candida albicans*. Traitement par le gel. Au bout d'une semaine, l'érythème diminue d'intensité. L'épidermisation est complète en 17 jours. N'a pas été revue.

Obs. XXXIII. — Dang-thi-K..., 18 ans. Mycose latente des pieds signée par un aspect blanchâtre et macéré des espaces interdigitaux. Les squames montrent de nombreux filaments mycéliens. Application de gel et de poudre simultanément. Nette amélioration au bout de 10 jours. L'arrêt du traitement entraîne une rechute quelque temps après. La malade vient réclamer son traitement.

Obs. XXXIV. — Ly-van-K..., 61 ans. Eczéma marginé de Hebra avec dissémination aux plis interfessiers. La culture sur milieu de Sabouraud montre *Epidermophyton floccosum*. Guérison clinique après 1 mois de traitement avec le gel appliqué le matin et la poudre le soir. Pas d'irritation.

Obs. XXXV. — Nguyen-van-H..., 42 ans. Intertrigo mycosique anogénital à *Epidermophyton* très prurigineux. Échec des antifongiques classiques.
Dès les premières applications de gel, le prurit diminue, l'érythème pâlit. Guérison clinique au bout de 3 semaines.

Obs. XXXVI. — Ton-that-L..., 17 ans. Présente au niveau du pied gauche, entre les orteils, des lésions érosives et fissurées très prurigineuses avec lambeaux d'épiderme blanchâtres et macérés. L'examen microscopique met en évidence de nombreux filaments mycéliens. Au bout d'une semaine de traitement par le gel et la poudre alternés, les lésions ont presque complètement disparu. Le prurit a beaucoup diminué. La semaine suivante, l'aspect de la peau est redevenu normal. Malade non revu.

C. — *Résultats douteux.*

Obs. XXXVII. — Pham-quang-K..., 28 ans. Eczéma marginé de Hebra typique, siégeant au pli de l'aine, s'étendant jusqu'à la partie moyenne de la cuisse. La culture permet d'identifier le champignon responsable : *Trichophyton rubrum*. Évolution désespérément récidivante de toutes les lésions malgré de nombreuses thérapeutiques. Le 10 août 1957, essai du gel. Traitement très irrégulièrement suivi par le malade. Légère amélioration au bout de 3 semaines mais le malade interrompt alors le traitement. Récidive.

Obs. XXXVIII. — Vo-duy-T..., 25 ans. Épidermomycose des espaces interdigitaux plantaires avec placards érythémato-squameux sur les cuisses. Divers antimycosiques à base d'acide undécylénique d'un dérivé du benzothiazol ainsi que l'alcool iodé n'ont apporté que des améliorations passagères. Le gel amène la disparition des lésions interdigitales au bout de 10 jours, mais état inchangé au niveau des cuisses.

Obs. XXXIX. — Lam-B..., 37 ans. Onychomycose à *Candida* avec périonyxis dont le début remonte à 3 ans. Échec des antifongiques classiques. Après meulage, essai de gel qui amène une amélioration sans toutefois faire disparaître les lésions. Le malade est alors soumis à un traitement par la nystatine à la fois en applications locales et *per os*. Guérison complète en 1 mois.

Obs. XL. — Nguyen-thanh-L..., 35 ans. Depuis 4 mois, épidermophytie de la face interne des deux cuisses : il s'agit de 2 placards de 8 cm. de diamètre, à limites, orbiculaires nettement disséminées. Le centre des plaques est d'une teinte jaune bistre et présente une légère desquamation. Diagnostic : eczéma marginé de Hebra. La culture a donné *Trichophyton rubrum*. Le gel entraîne une amélioration de quelques jours puis récidive. On prescrit alors gel et pommade ; guérison lente mais définitive au bout de 5 semaines.

D. — *Échecs.*

Obs. XLI. — Bui-van-S..., 23 ans. Intertrigo génito-anal d'origine mycosique, confirmé par l'examen direct et la culture, récidivant depuis 2 mois. Déjà traité par diverses pommades sans résultat. L'application du gel ne donne aucune amélioration, finissant même par irriter les lésions.

Obs. XLII. — Tran-van-N..., 28 ans. Présente entre les orteils des lésions érosives très prurigineuses, avec débris épidermiques blanchâtres et macérés, traitées sans succès par pommade de Whitfield et un dérivé du benzothiazol en pommade. Réactions inflammatoires et prurit exacerbé après 8 jours d'applications de gel. Le malade a alors suspendu le traitement.

II. — Herpès circiné

A. — *Résultats excellents.*

Obs. I. — Nguyen-van-T..., 17 ans. Taches rondes ou ovalaires, squameuses, légèrement surélevées, se propageant progressivement vers la périphérie, localisées à la face antérieure du thorax, au cou, aux bras. Prurit par temps chaud et bains de mer. L'infection remonte à 5 ans.

Le malade avait essayé successivement sans aucune amélioration : l'alcool iodé, des tubercules médicinaux pilés nommés « cu rieng », une pommade undécylénique. Les squames prélevées à la périphérie dans la zone d'extension de la lésion montrent des filaments mycéliens d'aspect rubané, formés d'articles carrés de 4 à 5 μ.

La culture a permis d'identifier le champignon responsable comme appartenant au genre *Trichophyton tonsurans.*

Traitement par le gel, 2 fois par jour. Dès les premières applications, les lésions diminuent sensiblement de diamètre, le prurit disparaît. Guérison sans récidive au bout de 10 jours.

Obs. II. — Vu-xuan-B..., 26 ans. Plusieurs anneaux concentriques d'herpès circiné distants d'un demi-centimètre, à la partie supérieure de la face interne des cuisses. Les bords sont légèrement squameux, un peu surélevés et vésiculeux, le centre est sain d'apparence.

Dans les squames, filaments mycéliens rubanés, à articles arrondis, se dissociant facilement. L'ensemencement sur milieu de Sabouraud donne des colonies caractéristiques de *Trichophyton sabouraudi :* en forme de cônes aplatis, d'un blanc crémeux, découpés en secteurs par des cannelures radiées plus ou moins profondes.

Application de gel 2 fois par jour. Guérison complète au bout d'une semaine, confirmée par examen du malade et des prélèvements effectués 1 mois après le début du traitement.

Obs. III. — Tran-van-S..., 15 ans. Herpès circiné infiltré, saillant, squameux, avec bordure finement vésiculeuse, localisé au bras droit.

L'examen microscopique montre de nombreux filaments mycéliens à segments courts et la mise en culture donne une souche typique de *Trichophyton tonsurans.*

L'inoculation au cobaye donne une lésion érythémato-squameuse vers le 10e jour, guérissant spontanément au bout de 3 semaines. Le malade avait essayé de nombreux médicaments sans résultat. Traitement par le gel et la poudre simultanément. Guérison sans irritation au bout de 15 jours.

Obs. IV. — Nguyen-thi-N..., 42 ans. Macule de 8 cm. de diamètre, à bords circinés, rouges et squameux, localisée au cou. L'examen des squames est positif, montrant de nombreux filaments mycéliens et l'ensemencement sur milieu de Sabouraud donne sans difficulté des colonies caractéristiques de *Trichophyton tonsurans*. Amélioration passagère par l'alcool iodé et la pommade de Whitfield. Traitement par le gel qui détermine une guérison en 6 jours. Pas de récidive.

B. — *Résultats bons.*

Obs. V. — Tran-van-T..., 32 ans. Cercles d'herpès circiné érythémato-squameux dans la région pubienne. Les squames montrent au microscope de gros filaments curvilignes à articles courts ou rectangulaires.

Sur milieu de Sabouraud, colonies en disques surélevés, uniformément rouge pourpre, avec de nombreux fuseaux, à croissance très vigoureuse, caractéristiques de *Trichophyton rubrum*.

Traitement par le gel qui est difficile à appliquer en raison de la pilosité locale. Néanmoins, guérison avec légère irritation les deux premiers jours.

Obs. VI. — Cao-thi-T..., 23 ans. Plaque érythémato-squameuse au niveau de la nuque, limitée par un liséré rouge vif, à contour nettement dessiné. Le prélèvement et la culture ont donné : *Trichophyton rubrum*. Traitement par le gel. Guérison apparente au bout de 2 semaines. Quelques jours plus tard, récidive. On prescrit à nouveau le gel. Guérison au bout de 7 jours.

C. — *Résultat moyen.*

Obs. VII. — Tran-ngoc-S..., 32 ans. Au niveau du poignet droit, lésion circinée de 5 cm. de diamètre, de couleur jaune bistre au centre, bordée d'un liséré rouge vif à la périphérie. Traité sans succès par l'alcool iodé, puis par une pommade undécylénique.

L'examen microscopique met en évidence des filaments mycéliens. Au bout de 2 semaines de traitement par le gel, état stationnaire. On prescrit la poudre Laurycuivre : guérison au bout de 7 jours.

D. — *Échec.*

Obs. VIII. — Huynh-van-C..., 19 ans. Lésions d'herpès circiné, légèrement prurigineuses, à bords squameux, avec de nombreuses vésicules, au bras droit.

L'examen des squames montre de nombreux filaments mycéliens à articles rectangulaires. La culture donne une souche typique de *Trichophyton violaceum* sous forme de disques acuminés brun pâle au début, tournant par la suite au violet aubergine.

Application de gel : vives réactions inflammatoires et prurit exacerbé qui obligent la cessation du traitement après 4 jours d'essai.

III. — Trichophyties sèches

A. — *Résultats excellents.*

Obs. I. — Nguyen-vinh-N..., 32 ans. Trichophytie sèche érythémato-squameuse, très prurigineuse. Localisée à l'avant-bras droit, due à une contamination accidentelle par *Trichophyton rubrum* au cours d'une manipulation au laboratoire. Au bout d'une semaine, la lésion atteint 2 travers de doigt. Application de gel 2 fois par jour. Légère sensation de cuisson au début. Guérison complète en 5 jours.

Obs. II. — Pham-dang-L..., 45 ans. Trichophytie cutanée sous forme de lésions orbiculaires bien dessinées à paroi finement vésiculeuse au niveau de la cuisse, ayant débuté depuis 3 semaines.

Les squames examinées au microscope montrent de nombreux filaments mycéliens rubanés à articles carrés, identifiés par la culture comme appartenant au *Trichophyton tonsurans*. Déjà traité sans grand résultat par des pommades spécialisées à base de disulfure de tétra méthylthiuram et d'un dérivé du benzothiazol. Application de gel des trois premiers jours puis, devant la grande tolérance du produit, la poudre est associée. Guérison en moins d'une semaine. Malade revenu 2 mois après : guérison maintenue.

Obs. III. — Doan-thi-N..., 26 ans. Plaque érythémato-squameuse superficielle, assez prurigineuse, s'étendant de façon excentrique, située au niveau de l'épaule droite, dont le début remonte à 10 jours.

Le prélèvement et la culture ont donné *Trichophyton rubrum*. L'application d'un liquide à base d'un dérivé du benzothiazol, poursuivi pendant 2 semaines, s'est montré irritant et n'a apporté qu'une légère amélioration. Guérison en 10 jours par le gel et la poudre alternés.

Obs. IV. — Nguyen-thanh-N..., 23 ans. Plaque trichophytique de 2 cm. de diamètre, criblée de petites acuminations au niveau du cou. La culture montre la présence de *Trichophyton tonsurans*. Amélioration passagère par différents traitements en particulier par pommade de Whitfield. Application de gel. Guérison en 2 semaines.

Obs. V. — Dao-huu-A..., 17 ans. Nombreuses lésions très prurigineuses de tailles diverses confluant en un vaste placard sur le thorax. La culture sur milieu de Sabouraud permet d'identifier le champignon responsable : *Trichophyton ferrugineum*. Le malade a déjà été traité par la solution alcoolique de tyrothricine, sans résultat. Traitées par le gel, les lésions guérissent en 5 jours sans irritation.

Obs. VI. — Le-van-H..., 58 ans. Trichophytie cutanée ayant évolué depuis 2 mois, disséminée par plaques sur le ventre, le cou et le bras droit. Les squames examinées au microscope montrent des spores et de nombreux filaments mycéliens. La culture donne une souche typique de *Trichophyton violaceum*. Le malade réagit mal à l'alcool iodé et à divers remèdes chinois. Quinze jours de traitement par le gel et la poudre simultanément : excellent résultat sans irritation.

B. — *Résultats bons.*

Obs. VII. — Doan-van-C..., 29 ans. Lésions érythémato-squameuses disséminées sur les deux jambes récidivant après de multiples traitements. La recherche microscopique du champignon est positive. Le gel et la poudre alternés sont prescrits. Guérison clinique en 3 semaines. N'a pas été revu.

Obs. VIII. — Nguyen-duy-S..., 23 ans. Trichophytie cutanée très prurigineuse ayant débuté il y a 3 mois, siégeant au niveau de la poitrine. La culture montre la présence de *Trichophyton rubrum*. Le malade a déjà été traité par l'acide undécylénique, sans résultat, mais avec irritation. Le gel est donné en applications 2 fois par jour sur les lésions. En même temps, sirop Phénergan pour calmer les démangeaisons. Amélioration importante au bout de 2 semaines de traitement, mais n'a pas été revu.

C. — *Résultats douteux.*

Obs. IX. — Tran-van-B..., 35 ans. Placards squameux, orbiculaires, évoluant rapidement, siégeant sur la face postérieure de la cuisse. Déjà traité par le violet de gentiane et pommade à la tyrothricine sans résultat. Essai du gel : lente amélioration en 15 jours mais le malade interrompt le traitement. Récidive.

IV. — Trichophyties suppurées

A. — *Résultat excellent.*

Obs. I. — Ta-van-Q..., 46 ans. Trichophytie suppurée profonde sous forme de lésions circinées de 5 à 6 cm. de diamètre dont la surface est couverte d'un semis de pustulettes blanches se vidant par la pression, siégeant au niveau de la nuque. L'examen parasitologique des squames, montre de nombreux filaments mycéliens sinueux formés d'articles courts rectangulaires.

Sur milieu glucosé, on obtient des colonies blanches, à centre surélevé, en bouton duveteux, entouré d'une large auréole poudreuse avec des stries rayonnantes tout à fait caractéristiques de *Ctenomyces mentagrophytes*. Le malade a déjà été traité sans résultat par alcool iodé et par la solution : cristal violet 0 g. 50 ; violet de gentiane 0 g. 50 ; eau 100 ml. Application de gel 2 fois par jour ; guérison complète en 8 jours sans irritation.

B. — *Échec.*

Obs. II. — Nguyen-thi-S..., 26 ans. Plaque trichophytique suppurative au niveau du lobe externe de l'oreille, parsemée de petites pustules blanches d'où s'écoule un liquide jaunâtre et dont le début remonte à 6 ans. Le prélèvement et la culture ont donné *Trichophyton rubrum*. Plusieurs médicaments ont déjà été essayés sans succès. Traitement par le gel et la

poudre simultanément. Au début, grande amélioration avec assèchement des lésions. Malheureusement à partir de la 2e semaine, des réactions inflammatoires assez vives et l'exacerbation du prurit obligent l'abandon du traitement.

V. — Pityriasis versicolor

A. — *Résultats excellents.*

Obs. I. — Nguyen-van-D..., 23 ans. Éruption de taches roses, bien limitées, vaguement ovalaires, couvertes de petites squames qui se détachent facilement sans faire saigner, localisées à la partie supérieure du thorax.

Les squames examinées au bleu-coton lactopénol montrent de nombreux filaments d'environ 3 μ de diamètre, flexueux, cloisonnés ou non, groupés en amas, avec parfois des grappes de spores arrondies caractéristiques de *Malassezia furfur.*

La solution iodo-salicylée employée n'a donné que des améliorations passagères. Le laurylsulfonate de cuprammonium a été prescrit, gel d'abord, gel et poudre simultanément ensuite. Après une semaine de traitement très nette amélioration. Les taches sur le tronc disparaissent les premières, celles sur le cou après. Au bout de 2 semaines, l'épidermisation est complète. Le traitement est néanmoins poursuivi pendant 10 jours. Pas de récidive depuis.

Obs. II. — Bui-pham-K..., 19 ans. Se présente avec une dermatose du cou et de la partie supérieure du thorax datant de plusieurs mois. A l'examen, on constate un ensemble de placards arrondis, érythémateux et squameux, roses ou chamois, de taille variable, à bords bien nets mais non saillants. Les lésions ne sont pas prurigineuses. L'examen microscopique du produit de grattage montre la présence de filaments mycéliens caractéristiques du *Malassezia furfur.*

Le malade a été traité par la solution : cristal violet 1 g. ; vert de méthyle 1 g. ; eau 300 cm^3 et par la pommade à l'acide chrysophanique à 5 0/0 qui n'ont apporté que des améliorations passagères.

Application d'abord du gel puis, à partir de la 2e semaine, gel le matin, poudre le soir. Guérison en 17 jours.

Obs. III. — Tran-van-S..., 42 ans. Vient consulter pour une dermatose pityriasique remontant à juillet 1955, au niveau du tronc, sous forme de placards irréguliers. Les préparations undécyléniques n'ont donné qu'un effacement passager. Traitement par le gel puis par le gel et la poudre alternativement. Guérison complète en 10 jours sans irritation. N'a pas été revu.

B. — *Résultats bons.*

Obs. IV. — Nguyen-van-H..., 18 ans. Pityriasis versicolor localisé aux épaules avec léger prurit accentué par la sudation. Déjà traité par des remèdes chinois à base d'iode et d'un tubercule nommé « cu rieng » sans résultat.

Essai de gel et de poudre. Très nette amélioration au bout d'une semaine de traitement. Petite récidive rapidement stoppée. Le malade qui habite la province n'a pas été revu.

Obs. V. — Nguyen-thi-N..., 47 ans. Admise depuis 1 an au pavillon des tuberculeux. Pityriasis versicolor favorisé par les sueurs profuses, confirmé par le microscope.

Traitement par le gel et la poudre simultanément. Guérison complète au bout de 23 jours.

VI. — Tokelau

A. — *Résultat bon.*

Obs. I. — Le-van-H..., 56 ans. Aspect typique avec lésions en cocarde dont les cercles concentriques sont formés par des rangées de squames sèches de couleur jaune sale. Les lésions sont prurigineuses et extensives, localisées au niveau du cou et des épaules. Les squames après éclaircissement au chloral-lacto-phénol montrent de nombreux filaments arthrosporés, formés d'articles rectangulaires ou carrés dont la largeur atteint 2 à 3 μ, caractéristiques du *Trichophyton concentricum*.

La pommade de Whitfield n'a apporté qu'une amélioration passagère. Soumis au traitement par le laurylsulfonate de cuprammonium, amélioration constante quoique lente. Guérison au bout d'un mois.

B. — *Échec.*

Obs. II. — Pham-v-T..., 45 ans. Tokelau forme disséminée avec cercles concentriques se coupant les unes les autres, d'aspect brun, localisé au bras.

Application de gel : phénomènes d'irritation assez vifs. Le malade fut guéri par injection intraveineuse de sol. iodo-iodurée et application locale d'acide chrysophanique.

VII. — Dartres « annamites »

A. — *Résultats excellents.*

Obs. I. — Ngo-v-K..., 23 ans. Petite tache blanchâtre de 2 cm. de diamètre environ, située à la région sous-mastoïdienne gauche, avec sensation veloutée à la palpation. L'infection remonte à plus d'un an.

Le malade a été traité antérieurement par l'acide salicylique en solution à 10 0/0 sans résultat notable. On traite par le gel : guérison au bout de 3 applications.

Obs. II. — Nguyen-khac-V..., 14 ans. L'affection débute par une tache ronde rouge pâle, semée de fines vésicules, à bords festonnés, recouvertes de squames blanchâtres. La lésion très prurigineuse, localisée d'abord à la face interne de la cuisse, grandit rapidement pour envahir toute la jambe. Les squames examinées dans le chloral-lacto-phénol montrent des filaments mycéliens rubanés, à articles carrés, ramifiés parfois dichotomiquement en réseau. La culture sur milieux sucrés a permis d'identifier le parasite qui est le *Trichophyton tonsurans*. L'inoculation au cobaye a donné

un résultat positif au bout de 10 jours avec lésion érythémato-squameuse guérissant spontanément au bout de 3 semaines.

Le malade a essayé successivement : pommade à l'acide chrysophanique, pommade à la pénicilline, Phénergan-crème sans résultat appréciable.

On traite par le gel qui est très bien toléré et amène, au bout d'une semaine, la disparition du prurit avec en même temps desquamation de la lésion. Pas de récidive.

Obs. III. — Huynh-ngoc-S..., 48 ans. Taches arrondies de dimensions variables, allant de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un pois, généralement isolées les unes des autres, localisées au dos, aux points de flexion des membres supérieurs. La culture donne des colonies à surface lisse, de couleur d'abord brun clair puis rouge, entourées d'une large auréole jaune soufre en stries rayonnantes du type *Trichophyton ferrugineum*.

Le malade avait essayé la teinture d'iode, la pommade au goudron, avec des résultats éphémères. Deux applications par jour de gel. Les taches mycosiques deviennent plus claires, plus petites puis disparaissent au bout de 2 semaines.

B. — *Résultat bon.*

Obs. IV. — Ly-van-K..., 51 ans. Lésions érythémato-squameuses multiples au niveau du thorax et du dos, très prurigineuses. Les squames montrent un lacis de filaments rubanés, flexueux, septés à longs intervalles. La culture sur milieu de Sabouraud permet d'identifier le champignon qui appartient au genre *Trichophyton*. Nette amélioration par le gel, après 8 jours d'application ; mais n'a pas été revu.

VII. — Piedra

Résultats bons.

Obs. I. — Dang-quoc-D..., 30 ans. Cheveux présentant des nodosités noires de la grosseur d'une tête d'épingle. Ces nodosités n'adhèrent pas aux cheveux qui paraissent intacts après leur extirpation. L'affection remonte à 3 ans.

Au microscope, après traitement par la potasse à chaud, on observe des filaments mycéliens ramifiés, divisés en séries d'articles par des cloisons transversales, ainsi que des asques disposés en amas.

La culture donne des colonies à centre surélevé, presque noire avec court duvet brun, caractéristiques de *Piedraia javanica*.

Friction avec le gel 2 fois par jour. Guérison complète au bout de 3 semaines.

Obs. II. — Ton-that-T..., 19 ans. Trichosporie siégeant sur les cheveux qui ne sont attaqués que superficiellement au niveau de la cuticule et gardent leur solidité. Les nodules ressemblent à des lentes de poux noircies par le temps. A l'examen microscopique, on observe une structure comparable à celle décrite dans le cas précédent. Le gel, employé en frictions bi-quotidiennes, fait disparaître les nodules au bout de 17 jours.

Conclusions

L'expérimentation du laurylsulfonate de cuprammonium (Laury-cuivre) a porté sur 74 cas de dermo-épidermomycoses vietnamiennes appartenant à des types cliniques extrêmement variés, le plus souvent compliquées d'infections bactériennes et ayant résisté à une ou plusieurs autres thérapeutiques antimycosiques.

Chaque traitement était précédé de la détermination du genre et si possible de l'espèce du Champignon responsable. Douze Champignons au moins ont ainsi été identifiés. Généralement, un examen contrôle a été effectué 2 à 3 semaines après la guérison apparente. Les résultats ne traduisent donc pas seulement la guérison clinique.

— Résultats excellents : 58 0/0 des cas.
— Résultats bons : 27 0/0 des cas.
— Résultats douteux : 8 0/0 des cas.
— Échecs : 7 0/0 des cas.

L'action antimycosique est particulièrement nette dans les cas d'épidermomycoses palmo-plantaires, d'herpès circinés, de trichophyties sèches, de pityriasis versicolor, et de dartres annamites.

Mais il n'a pas été possible de systématiser les espèces sensibles à l'action du laurylsulfonate de cuprammonium : une même espèce parasitaire peut selon les cas se montrer très sensible, ou au contraire résistante à ce composé. Il semble donc que le complexe champignons-bactéries-hôte ne puisse être dissocié.

Cette notion d'un complexe « lésionnelle » permet d'expliquer la différence d'activité clinique qui peut exister entre des médicaments mais que les essais *in vitro* ne permettent pas de prévoir et justifie l'introduction dans un arsenal thérapeutique déjà richement pourvu, d'un médicament d'un intérêt incontestable, conduisant certes à des échecs (7 0/0) mais qui, par contre, a permis la guérison de cas résistant à d'autres thérapeutiques antimycosiques.

Aucun phénomène de sensibilisation secondaire n'a été observé au cours de cette expérimentation.

Laboratoire de Parasitologie.
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Saigon.

Bibliographie

1. Bailenger (J.), Tasei (L.) et Clyti (B.). — Un nouvel anti-fongique : le laurylsulfonate de cuprammonium. I. Étude expérimentale. *Presse Médicale*, 1956, **64** (95), 2241-2242.

2. Retoret (S.). — Un nouvel anti-fongique : le laurylsulfonate de cuprammonium. *Thèse Médecine Bordeaux*, 1955.
3. Rivasseau (J.), Bailenger (J.) et Rivasseau (A.). — Intérêt en allergie d'un nouvel anti-fongique : le laurylsulfonate de cuprammonium. *J. Méd. Bordeaux*, 1957, **134**, 383-385.
4. Tasei (L.), Retoret (S.) et Bailenger (J.). — Un nouvel anti-fongique : le laurylsulfonate de cuprammonium. II. Étude clinique. *Presse Médicale*, 1957, **65**, 267-268.

OSTÉITE DU MAXILLAIRE SUPÉRIEUR DUE A *NOCARDIA* SP. CHEZ UNE VACHE

Par P. FAGARD, D. THIENPONT et M. VANDERVELDEN (*)

L'actinomycose de la vache due à *Actinomyces israeli* est une affection bien connue et cosmopolite. Elle détermine le plus souvent chez la vache une ostéite des maxillaires. Cette actinomycose peut même prendre une allure épizootique, bien que celle-ci résulte plutôt des influences similaires des conditions ambiantes.

Manninger et Mocsy signalent que l'actinomycose est plus fréquente dans les régions à élevage extensif que dans celles à élevage intensif.

Une longue expérience de la pathologie vétérinaire dans des pays tropicaux nous permet de mettre en doute une telle affirmation spécialement en ce qui concerne le Congo et le Ruanda-Urundi.

Durant une période de dix ans, environ seize mille bovidés furent présentés à la consultation à la clinique de l'école pour assistants vétérinaires d'Astrida. L'examen d'un nombre aussi élevé d'animaux atteints de maladies les plus diverses ne nous a permis de poser qu'une seule fois le diagnostic clinique d'actinomycose.

Les cas d'actinobacillose, par contre, et spécialement de celle localisée au niveau de la langue, sont assez nombreux au Ruanda.

Description du cas

Dernièrement, il nous a été donné d'examiner un bovidé qui présentait une tuméfaction du maxillaire supérieur droit. Il s'agissait d'une vache de race ruandaise à petites cornes (type Nkuku), âgée de 7 ans, sous poil gris bleu, et qui pesait environ 200 kg.

L'anamnèse nous fournit les renseignements suivants : la tumeur, apparue il y a environ 4 ans, a progressivement augmenté de volume.

(*) Séance du 11 mai 1960.

Peu de temps avant de présenter l'animal à la consultation, le propriétaire a observé un larmoiement unilatéral et une tuméfaction des ganglions correspondant à la tumeur ; celle-ci est devenue douloureuse. La vache a toujours mangé et bu normalement.

L'examen du malade nous permet de recueillir les symptômes suivants :

— l'état général est bon et le poil luisant ;

— les ganglions préparotidiens et submaxillaires droits sont tuméfiés ;

— la muqueuse oculaire droite est congestionnée ;

— l'inspection de la bouche ne décèle aucune lésion ni sur la langue, ni sur la muqueuse buccale ;

— une tumeur, de la grandeur d'un œuf de poule, dure, bien délimitée et sensible est localisée au niveau des sinus maxillaires inférieur et supérieur. La peau épaissie est adhérente à la tumeur ; autour de celle-ci, il y a un peu d'œdème.

L'actinomycose n'ayant jamais été constatée dans le pays, nous sommes portés à croire à une inflammation des sinus maxillaires.

La biopsie nous montre une peau épaissie, infiltrée et fortement adhérente au périoste hypertrophié. Après avoir fait une ouverture dans le maxillaire, nous découvrons que les sinus sont entièrement remplis de tissus spongieux et de pus granuleux.

Examen bactériologique

Du pus est prévelé par l'orifice de la fistule et soumis à un examen macroscopique, microscopique et bactériologique. L'examen du pus grisâtre déposé dans une boîte de Petri permet de voir des grains de 1 à 3 mm. de diamètre. Ces grains sont blancs, irréguliers et à bords frangés. La surface du grain est mûriforme. Ils s'écrasent facilement et donnent naissance à une pâte granuleuse. L'examen de ces grains entre lame et lamelle montre qu'ils sont constitués d'un lacis de filaments et de grosses massues qui terminent les filaments. La forme de ces massues est soit piriforme soit en gourdin et plus allongée. L'écrasement du grain modifie la disposition radiée des massues et on les voit alors dispersées en tous sens dans la préparation (fig. 1). Malgré la dissociation résultant de l'écrasement, on peut voir que ces formes en massue terminent les filaments.

L'examen microscopique du frottis des grains, coloré au gram, montre que les filaments sont gram-positifs et les formes en massue gram-négatives.

Les caractères macroscopiques et microscopiques du grain étant similaires à celui que provoque *Actinomyces israeli*, on ensemence les

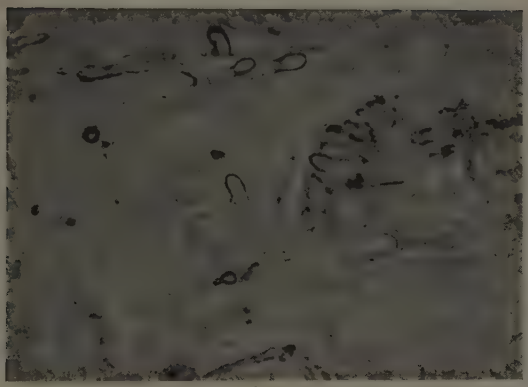


Fig. 1. — Examen du grain entre lame et lamelle : formes en massue.

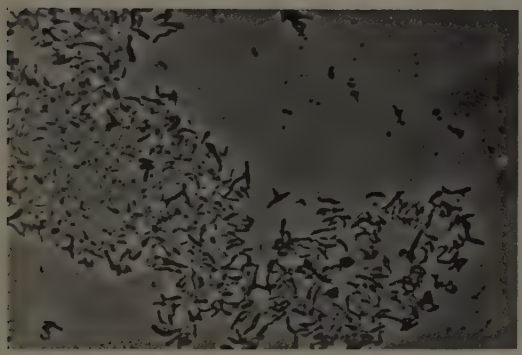


Fig. 2. — Frottis de culture : formes corynébactériennes ; contrastes de phase *(Gr. 1.100 diam.)*.

grains en anaérobiose et aérobiose sur gélose au sang, thioglycollate medium (Difco), tryptose agar, bouillon ordinaire et bouillon Tarozzi.

Les cultures en anaérobiose restent stériles après 10 jours de séjour à l'étuve, tandis que les cultures en aérobiose donnent naissance après 3 jours à des colonies d'un type particulier.

Sur gélose au sang, les colonies ont après 3 jours de séjour à l'étuve 1 à 2 mm. de diamètre, elles sont blanches, sèches, à bords irréguliers, avec un centre convexe. Avec le temps, les colonies s'agrandissent pour atteindre 3 à 4 mm. de diamètre après 10 jours. Elles ont alors un centre bien éminent presque conique, de couleur jaunâtre, à surface irrégulière, cérébriforme et des bords plats et frangés qui lui donnent l'aspect d'une rosette. Plus l'âge de la colonie s'avance et plus ses bords s'étalent. Elles sont sèches et mates. Sur tryptose agar, l'aspect des colonies est sensiblement le même. En bouillon ordinaire, ce germe donne naissance après 3 jours à un dépôt granuleux sans le moindre trouble du bouillon.

Les granules ont un centre dense et une périphérie lâche. En fluid thioglycollate medium, le germe ne pousse pas et les grains qui y ont été déposés restent intacts même après 10 jours.

Sur gélose sérum, les colonies sont moins convexes et plus étalées que sur gélose au sang.

L'examen microscopique des frottis effectués à partir des colonies sur gélose au sang et colorés au gram montre de rares filaments mycéliens et surtout des formes bacillaires rappelant les *corynebacteria*. Ces bâtonnets ont des formes en S ou en V et se terminent souvent par des renflements (fig. 2).

Dans les autres milieux, solides ou liquides, la morphologie du germe est la même que sur gélose au sang.

Ces germes ne sont pas acido-résistants et se laissent même décolorer par une solution aqueuse d'acide sulfurique à 2 0/0.

Les caractères morphologiques des colonies et du germe sont très proches de ceux d'*Actinomyces israeli*. Toutefois, l'air qu'exige le germe pour pousser l'en différencie d'une façon absolue. Plus personne ne conteste actuellement qu'*Actinomyces israeli* puisse pousser en aérobiose. L'*Actinomyces bovis* de Bostroem appelé par Topley et Wilson *Actinomyces graminis* et isolé de cas d'actinomycose vraie, ne serait pour Brumpt qu'un contaminant des cultures par l'air atmosphérique et nullement le responsable de la maladie.

Ce seul caractère d'aérobiose permet déjà d'exclure le germe isolé comme étant *Actinomyces israeli*. Il faut alors classer ce germe parmi les agents des autres mycétomes actinomycosiques. On sait que 6 espèces valables de *Nocardia* sont rendues responsables de mycétomes ; il s'agit de *Nocardia brasiliensis*, *asteroides*, *madurae*, *pelletieri*, *somaliensis* et *farcinicus*.

Les caractères différentiels de ces 6 espèces de *Nocardia* sont basés sur l'aspect et la couleur des grains qu'elles engendrent dans les lésions, sur leurs réactions biochimiques, sur leur inoculation aux animaux d'expérience et sur leur acido- ou non acido-résistance.

1° *Aspect du grain.*

L'aspect du grain a déjà été décrit plus haut. Sa couleur et sa forme plaident en faveur de *Nocardia madurae*. En effet, les grains produits par *Nocardia pelletieri* sont rouges, ceux de *Nocardia somaliensis* sont jaunes et même bruns, ceux de *Nocardia brasiliensis* et *farcinicus* sont également blancs mais les filaments et formes bacillaires sont acido-résistants. L'apparition de massues dans les grains produits par *Nocardia asteroides* est rare et même contestée.

2° *Caractères biochimiques et culturaux du germe isolé.*

Sa croissance est assez lente ; il faut jusqu'à 10 jours d'étuve pour obtenir sur gélose sang des colonies de plus de 2 mm. de diamètre. Il pousse mieux à 37° qu'à température ordinaire (22°). Il ne produit pas d'hémolyse des globules rouges de mouton et de bovidé.

Il ne pousse pas sur milieu de MacConkey.

Il est aérobie et ne pousse pas en anaérobiose stricte (jar Mac Intosh).

Il ne produit aucune liquéfaction du sérum sanguin coagulé.

En piqûre en gélatine : croissance modérée le long de la ligne d'inoculation, beaucoup plus intense en surface qu'en profondeur. Après une dizaine de jours, un dépôt se forme sans troubler le reste du milieu. Il n'y a aucune liquéfaction de la gélatine après 1 mois à l'étuve.

Litmus milk : légère réaction alcaline après 3 semaines sans coagulation ni peptonisation.

Production d'H_2S négative.

Les réactions de Vosges Proskauer et au méthyl red sont négatives. Pas de décomposition de la tyrosine, ni de la caséine.

Sur milieu de Czapek, les colonies restent blanches même après 3 semaines. Leur morphologie est comparable à celle sur gélose sang et tryptose agar qui a été décrite plus haut.

Il ne produit aucune fermentation des sucres suivants : inuline, lactose, glucose, inositol, lévulose, maltose, raffinose, sorbitol, salicine, adonite, saccharose, tréhalose, mannose et rhamnose.

3° *Résultat des inoculations aux animaux d'expérience.*

L'inoculation intraveineuse, sous-cutanée et intrapéritonéale sur cobayes de 1 ml. d'un lavage de culture sur gélose à la pomme de terre ne détermine aucune maladie. Chez ces cobayes sacrifiés et autopsiés 1 mois après l'inoculation, on ne constate aucune lésion. Il en va de même pour les souris et les lapins.

A la lumière de ces caractères, on est en droit de ranger le germe isolé dans le genre *Nocardia*. D'après la nature et la couleur du grain, les caractères biochimiques et culturaux, la morphologie du germe, l'absence d'acido-résistance, l'ostéophilie marquée, et l'absence d'action pathogène sur les animaux, on pourrait le considérer comme étant *Nocardia madurae*. Toutefois, les critères d'identification des espèces de *Nocardia* sont encore à l'heure actuelle trop divergents pour qu'on puisse être tout à fait formel sur son identification.

Sensibilité in vitro *aux antibiotiques.*

La sensibilité de ce germe aux antibiotiques, *in vitro*, a été testée par la méthode des disques imprégnés d'antibiotiques (Bactosensitivity disks Difco). La quantité d'antibiotique pour chaque disque était de 30 mcg. pour l'auréomycine, de 30 mcg. pour la chloromycétine, de 10 mcg. pour la dihydrostreptomycine, de 5 U. pour la pénicilline, de 10 mcg. pour la polymyxine, de 30 mcg. pour la terramycine, de 5 mcg. pour l'érythromycine et de 10 mcg. pour la tétracycline.

Le milieu employé pour ces tests sont le tryptose agar et la gélose au sang.

Il est sensible à la pénicilline, la chloromycétine, l'auréomycine et l'érythromycine.

Il est insensible à la streptomycine, la polymyxine, la terramycine et la tétracycline.

L'iturine et la nystatine, mises dans des cupules taillées dans le tryptose agar à raison de 3 gouttes d'une solution à 2 0/00, ne donnent pas d'inhibition de croissance. Dans les mêmes conditions, la solution d'iturine à 2 0/0 inhibe la croissance dans un rayon de 1 cm. autour de la cupule.

Mode d'infection

Les germes appartenant au genre *Nocardia* sont des saprophytes, hôtes du sol et des plantes.

On discute toujours du mode d'infection des nocardioses et actuel-

lement, on en rend surtout responsables les traumatismes. Dans la véritable actinomycose de la bête bovine, les traumatismes de la cavité buccale suite à l'ingestion de barbes de graminées ou d'autres aliments durs, constitueraient la voie d'entrée de l'infection.

Il en est vraisemblablement de même dans le cas que nous étudions à la différence qu'*Actinomyces israeli* est un hôte normal du tube digestif et des voies respiratoires.

Discussion et conclusions

Du point de vue strictement clinique, le cas que nous venons de décrire aurait facilement pu être confondu avec la vraie actinomycose bovine. Si nous avions arrêté nos investigations à l'aspect et la couleur du grain et à l'examen microscopique de son écrasement entre lame et lamelle, la confusion restait vraie.

C'est l'ensemencement et l'isolement qui ont levé la confusion et permit de reconnaître le véritable responsable.

Tout comme chez l'homme où le pied de Madura est causée par divers agents, l'actinomycose de la vache peut avoir d'autres causes qu'*Actinomyces israeli.*

Ceci est très important notamment du point de vue thérapeutique. S'il est en effet bien connu que le traitement de l'actinomycose bovine par la streptomycine et la pénicilline combinées est fréquemment conseillé et susceptible de donner des résultats, dans ce cas, la streptomycine se serait avérée inopérante comme on l'a vu lors des tests de résistance effectués *in vitro*. Étant donné la susceptibilité individuelle de chaque souche d'*Actinomyces israeli* et de *Nocardia* aux antibiotiques, il est indispensable de connaître d'une manière précise leur sensibilité si l'on veut instituer un traitement approprié.

A l'inverse d'autres infections où le traitement par antibiotiques peut être modifié rapidement si aucun résultat n'est constaté, l'actinomycose requiert un traitement prolongé de plusieurs mois pour apprécier le succès ou l'insuccès de la thérapeutique instituée.

Quelques considérations sur le traitement

Dietz signale le traitement de l'actinomycose au moyen d'une solution d'iode, iodure de potasse et iodure de soude administrée strictement par voie intraveineuse.

Nous avons essayé cette formule, qui nous a permis de guérir plusieurs cas d'actinobacillose, également dans le cas qui nous occupe.

25 cm³ de la solution mère (I_2 : 1 g., KI : 15 g., NaI : 15 g.), dilués dans 250 cm³ d'eau distillée, furent injectés dans la veine jugulaire

une fois par semaine durant 2 mois 1/2. L'animal reçut également 1.500.000 U. de pénicilline-retard tous les 3 jours. Une pommade iodo-iodurée fut appliquée à plusieurs reprises sur la tumeur. Les différents traitements ne furent jamais couronnés de succès.

Une solution d'iturine à 1 0/0, injectée à la dose de 1 cm^3 dans la tumeur à quatre endroits, provoqua une nécrose tissulaire mais n'amena aucune amélioration.

Résumé

Les auteurs décrivent un cas d'Actinomycose du maxillaire chez une vache dû à un germe appartenant au genre *Nocardia*.

Ils passent en revue les caractéristiques du grain qu'ils ont prélevé du pus, les caractères culturaux, biochimiques, l'action pathogène sur les animaux d'expérience et la résistance aux antibiotiques de *Nocardia* sp. qu'ils ont isolé.

Le cas qu'ils décrivent montre que l'actinomycose de la bête bovine peut avoir d'autres agents causaux qu'*Actinomyces israeli*.

Étant donné la différence de susceptibilité des diverses souches d'*Actinomyces israeli* et de *Nocardia* aux antibiotiques, ils insistent sur la nécessité de connaître de façon précise leur sensibilité pour instituer un traitement approprié.

Laboratoire Vétérinaire d'Astrida.
Directeur : docteur P. Fagard.
École des Assistants Vétérinaires d'Astrida.
Directeur : docteur D. Thienpont.

Bibliographie

Manninger et Mocsy. — Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, Fischer Jena 1959.

Bergey's Manual of determinative Bacteriology, 6th ed., Baltimore, 1948.

Brumpt (E.). — Précis de parasitologie, 11, Masson et Cie, Paris VI[e].

Courtois (G.), De Loof (C.), Thys (A.) et Vanbreuseghem (R.). — Neuf cas de pied de madura congolais par *Allescheria boydii*, *Monosporium apiospermum* et *Nocardia madurae*. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1954, **34**, 371-396.

Arden Howell, Jr., William C. Murphy III, Frances Paul and Robert M. Stephan. — Oral strains of Actinomyces. *J. Bact.*, 1959, **78**, 82-95.

Destombes (P.). — Contribution à l'étude des mycétomes en Afrique française. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 815-832.

Langeron (M.) et Vanbreuseghem (R.). — Précis de mycologie. Mycologie humaine et animale. Techniques. Masson et Cie, Paris VI[e], 1952.

MARCHANT et PACKER. — Veterinary Bacteriology and Virology, 5th ed., Iowa State College Press, Ames, Iowa.

SEGRETAIN (G.) et MARIAT (F.). — Contribution à l'étude de la mycologie et de la bactériologie des mycétomes du Tchad et de la côte des Somalis. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 833-862.

STRAUSS (R. E.), KLIGMAN (A. M.) and PILLSBURY (D. M.). — The Chemotherapy of actinomycosis and nocardiosis. *The Am. Review of Tuberculosis*, 1951, **63**, 441-448.

TOPLEY and WILSON. — Principles of bacteriology and immunity, 4th ed., Baltimore, 1948.

VANBREUSEGHEM (R.). — Épidémiologie et thérapeutique des pieds de madura au Congo Belge. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 793-814.

DIETZ (O.). — *Mon. f. Vét. Méd.*, 1958, 24.

LES TEIGNES DU CUIR CHEVELU AU SÉNÉGAL. ENQUÊTE PRÉLIMINAIRE

Par A. BASSET et Mme M. BASSET (*)

Il était intéressant de comparer l'endémicité teigneuse purement sénégalaise aux cas que nous observons à l'hôpital Le Dantec de Dakar dont le recrutement est cosmopolite. Grâce à l'obligeance du professeur SÉNÉCAL nous avons pu faire une enquête à l'école de Khombole, centre rural de santé.

Khombole est un chef-lieu de canton du cercle de Thiès situé à 120 km. de Dakar. L'école recrute ses élèves dans la ville et les alentours immédiats. Ce sont en majorité des Ouolofs et des Sérères, mais il faut aussi compter un petit nombre de Peulhs, 8 Libanais et une Française.

Comme on le voit dans le tableau ci-contre :

	Moins de 10 ans	10 ans et plus	Garçons	Filles	Total
Sujets sains	111	136	164	83	247
M. audouini	11	6	17	0	17
T. soudanense	33	37	53	7	60
Inclassé	2	0	2	0	2
Mixte	1	0	1	0	1
					327

sur 327 élèves, 80 sont atteints soit, 22 0/0.

(*) Séance du 11 mai 1960.

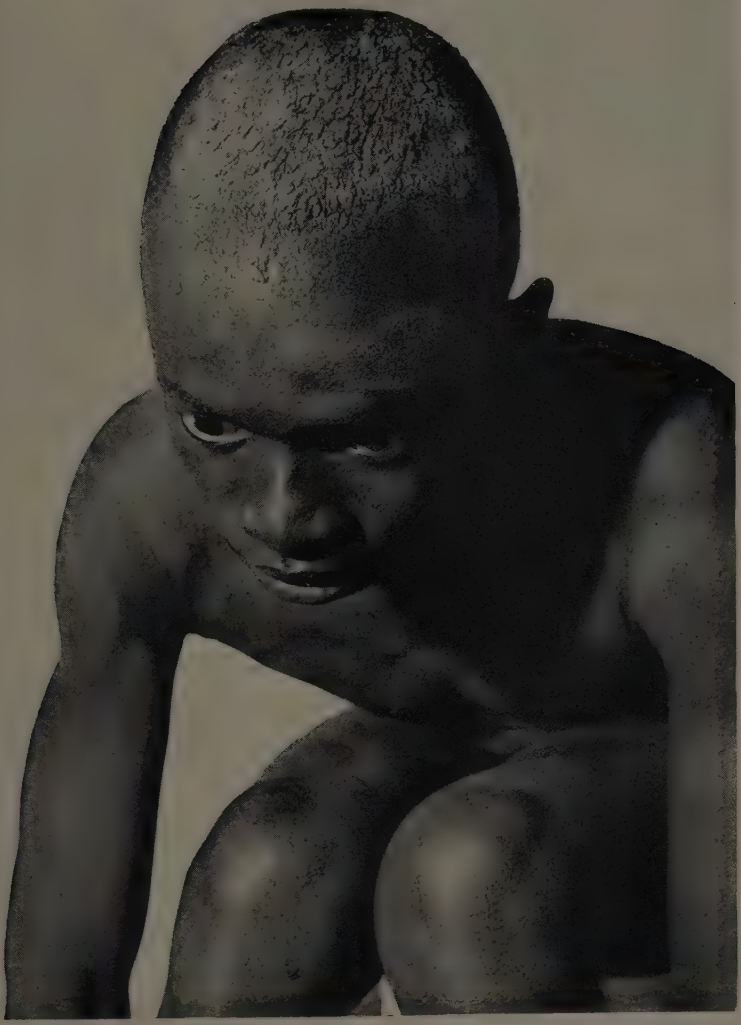


Fig. 1. — Fausse teigne amiantacée avec lichen spinulosique.

Pratiquement il n'existe que deux variétés de teignes : *Trichophyton soudanense* et *Microsporon audouini* et il y a 4 fois plus de teignes trichophytiques que de teignes microsporiques.

Les garçons sont beaucoup plus atteints que les filles, 31 0/0 contre 8 0/0. Suivant l'âge, le maximum se situe aux environs de 10 ans ; les plus jeunes malades ont 6 ans, le plus vieux 15 ans.

La plupart de ces teignes sont bénignes à part quelques formes suppurées qui laissent des cicatrices. Elles semblent toutes finir par guérir spontanément après la puberté.

Notons enfin que les 8 Libanais et la jeune Française sont indemnes.

Si nous comparons ces résultats avec ceux de Dakar (voir tableau), nous voyons qu'en ce qui concerne la population africaine il y a peu de différence, à part le problème du *Favus* sur lequel nous reviendrons.

F. cliniques	Sénégalais	Européens	Syriens et Libanais	Maures et Marocains	Total
M. canis		1			1
M. audouini . . .	19	2			21
T. soudanense . . .	41	1	1		43
T. violaceum . . .				3	3
Favus	2	1	2		5
Kérions		1			1
F. indéterminées . .	2				2
					76

Dakar grâce à son port et à sa situation géographique est le lieu de rendez-vous de populations variées, c'est ce qui explique les quelques formes particulières que nous avons observées :

Canis, *Kerion*, *Violaceum*.

Chez l'Africain nous retrouvons les deux variétés prédominantes, le *Trichophyton soudanense* et le *Microsporon audouini* avec un pourcentage plus important de *Microsporum audouini* qu'à Khombole.

Nous voudrions insister sur quelques points particuliers :

Microsporon audouini. En Afrique il diffère sensiblement de la forme européenne par ses caractères culturaux : colonies plus chamois, au revers foncé par diffusion du pigment dans la gélose ; plus nombreuses chlamydospores volumineuses, surtout terminales en forme de citron ou au contraire à extrémité ombiliquée. C'est en somme la variété Langeroni décrite par Vanbreuseghem.

Favus, tout le monde s'accorde pour dire que le *favus* ést exceptionnel chez le Noir. Nous en avons vu trois cas typiques : deux chez des Libanais et un chez un Français.

A Dakar il n'est pas rare de voir des alopécies cicatricielles séquelles de *Favus* ancien chez les Syriens et les Libanais.

Or nous avons été amenés à poser deux fois le diagnostic de *Favus* chez de jeunes Noirs. Certes nous savons de plus en plus qu'il peut exister des teignes faviformes avec des alopécies cicatricielles dues à des trichophytons variés : *T. violaceum* et surtout à Dakar *T. soudanense*.

Mais dans ces deux cas, nous avons retrouvé tous les caractères du *Favus* : bulle d'air, filaments arthrosporés intrapilaires, filaments dans les squames, culture cérébriforme.

A Dakar étant donné les nombreuses sources de contamination, on peut admettre que quelques individus de race noire puissent contracter cette affection. Duperrat et Badillet ont bien rapporté un cas de *Favus* unguéale chez un Guinéen. Ceci nous amène à aborder le problème suivant :

Spécificité des teignes suivant l'origine ethnique et le terrain.

Nous-mêmes avons écrit qu'il était remarquable que, dans des écoles fréquentées par des enfants d'origines différentes, il y ait une spécificité des teignes suivant la race des individus : pas de kérion ni de *Microsporum canis* chez le Noir, pas de *Trichophyton soudanense* qui pourtant est très répandu chez le Français et le Libanais. Or à mesure que nous multiplions nos examens nous trouvons des exceptions : *Trichophyton soudanense* chez les petits Libanais et Français.

Les teignes du cuir chevelu chez l'adulte : en Europe en dehors du *Favus* la teigne du cuir chevelu n'existe pas chez l'adulte. A Dakar nous en avons observé quatre cas : trois à *M. Audouini*, un à *T. soudanense*, chez de jeunes femmes de 20 à 25 ans.

Chez l'une la teigne avait débuté dès l'enfance et avait abouti à une alopécie régionale *(M. audouini)*, chez les trois autres la teigne n'avait commencé qu'à l'âge de 20 ans.

Il faut insister sur le fait qu'il s'agit uniquement de femmes multipares à grossesses rapprochées. On pourrait de ce fait invoquer des facteurs carentiels ou endocriniens pour expliquer ces formes tardives.

Les teignes du nourrisson : nous en connaissons trois cas chez des nourrissons âgés respectivement de 45 jours, 18 mois et 20 mois. Ces enfants nourris au sein ne présentent pas de signes de carence. Et nous n'avons pu encore trouver de teignes chez les enfants atteints de Kwashiorkor comme le signale Vanbreuseghem.

Les formes suppurées : ces formes suppuratives sont fréquentes avec le *T. soudanense* ; elles peuvent simuler le *Favus* car elles laissent à titre de séquelles des aires d'alopécie cicatricielle définitive. A l'inverse dans un cas, ce processus suppuratif a favorisé une guérison spontanée.

Les formes associées à des lésions de la peau glabre.

Il faut distinguer deux ordres de faits :

1° Les lésions « secondes » ; ce sont des trichophytides révélant soit l'aspect du lichen spinulosique en aires circulaires nettement circonscrites, soit l'aspect de dartres achromiantes, dans lesquelles on ne retrouve pas de parasites.

2° *Les atteintes de la peau glabre*, véritables épidermophyties à *Trichophyton soudanense* avec même dans un cas onyxis trichophytique et à *Microsporum audouini.*

Les associations parasitaires ou microbiennes.

Nous n'avons décelé qu'un seul cas d'association : trichophytie, microsporie (Khombole).

En revanche, notre attention est de plus en plus attirée par la possibilité d'association de teignes avec des pyogènes. Nous avons été frappés pas l'aspect de certaines teignes en tache de bougie, très squameuses, alopéciques avec des plages cicatricielles évoquant les syndromes décrits sous le nom de Witkop.

Cette atteinte du cuir chevelu s'accompagne souvent de lésions profuses de la peau glabre, rappelant absolument les trichophytides. Les cultures sur Sabouraud nous ont fourni des résultats variables : *M. audouini*, *T. soudanense*, parfois pas de champignons mais presque toujours des colonies microbiennes que nous avons considérées au début comme de simples souillures, ou des saprophytes.

Or un cas récent mérite d'être rapporté car il vient peut-être éclairer la pathologie de ces états. Enfant de 12 ans présentant une atteinte diffuse du cuir chevelu évoquant certes la fausse teigne amiantacée d'Alibert mais avec des aires alopéciques cicatricielles, et des lésions disséminées de la peau glabre sur la face et le tronc, trichophytoïdes avec lichen spinulosique.

Les recherches de champignons sont toutes restées négatives aussi bien à l'examen direct qu'en culture.

En revanche on a isolé un staphylocoque pathogène. L'épreuve du traitement : érythromycine *per os*, auréomycine *in situ*, a guéri cet enfant en 4 jours ; or, cet état durait depuis 15 mois.

En somme ni l'aspect du cuir chevelu ni celui des éruptions secondes qui pourtant rappellent les trichophytides ne permettent de faire le diagnostic.

Dans ces associations ce sont les pyogènes qui jouent le rôle principal puisque seuls ils sont capables de réaliser ce tableau clinique.

Les lésions de la peau glabre sans atteinte du cuir chevelu à Trichophyton soudanense.

Le *T. soudanense*, nous l'avons vu, n'est pas exclusivement un parasite du cheveu mais il peut être cantonné uniquement à la peau glabre et cela aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Nous l'avons retrouvé dans un herpès ciciné du menton chez une petite fille européenne, dans une dartre de la joue d'un nourrisson dont la mère avait une teigne du cuir chevelu, dans des placards lichénifiés circinés du poignet et du cou-de-pied chez un Africain de 25 ans.

Ces lésions de la peau glabre ont un intérêt du point de vue épidémiologique. Elles prouvent la diffusion et l'ubiquité du *T. soudanense*. Cette notion devra être prise en considération si un jour on décide de procéder à l'éradication des teignes en Afrique.

Bibliographie : Traités

Langeron (M.) et Vanbreuseghem (R.). — Précis de mycologie. Masson, Paris, 1952.

Article de Rivalier dans Affections de la chevelure et du cuir chevelu, A. Desaux, Masson, Paris, 1953.

Segretain (G.), Drouet (E.) et Mariat (F.). — Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale, 1958.

Publications récentes cliniques :

Andrieu (S.), Capron (A.) et Sultan (G.). — Contribution à la connaissance des teignes de la République de Guinée ; remarquable fréquence des teignes associées (microsporie et trichophytie). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, 52, 259.

Biguet (J.), Deblock (S.), Cochet (G.) et Ouedraogo (P.). — Première contribution à l'étude des teignes en Haute-Volta. Revue des dermatophytes et des dermatophyties en Afrique noire. *Arch. Orig. Serv. Docum. du C. N. R. S.*, 1958, 367.

Biguet (J.), Ziegler (P.), Cochet (G.) et Duc (G.). — Première contribution à la connaissance des teignes de la République du Tchad. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, 52, 352.

Deblock (S.), Andrieu (S.) et Chenal (C.). — Première contribution à la connaissance des teignes infantiles de la Côte-d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, 52, 250.

VANBREUSEGHEM (R.). — *Tinea capitis* and african histoplasmosis in the Belgian Congo. *Trans. of the New York Acad. of Sciences*, 1957, **2**, 19, 622 ; note préliminaire sur l'endémie teigneuse au Congo Belge et au Ruanda-Urundi et ses rapports avec la nutrition. *Bull. Acad. R. des Sciences colon.*, 1957, **3**, 2.

BASSET (A.) et Mme BASSET (M.). — Les teignes du cuir chevelu à Dakar. *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 1959, **66**, 4, 474-476.

DIENTAMOEBA FRAGILIS : RECHERCHE, CULTURE, FRÉQUENCE, INTÉRÊT ET CARACTÈRES PATHOGÈNES

Par Louis LAMY (*)

M. W. JEPPS et C. DOBELL, en 1918, observaient chez l'Homme et décrivaient sous le nom de *Dientamoeba fragilis*, un organisme qui, malgré cette appellation n'a pas encore reçu une position systématique certaine. Dans le *Traité de Zoologie* de P.-P. GRASSÉ, il a été rattaché aux Rhizopodes et représente le type de la famille des *Dientamoebidae* GRASSÉ 1953, malgré ses caractères nucléaires très particuliers.

Plus de 20 ans après sa description princeps, DOBELL publia en 1940, une étude morphologique complète sur ce Protozoaire, qui entre temps avait été l'objet de nombreuses observations et de nombreuses publications se rapportant à l'épidémiologie.

Le but de cette note n'est pas de faire une étude morphologique détaillée, mais d'étudier divers points présentant un intérêt pratique susceptible d'attirer l'attention sur cette Amibe : recherche et mise en évidence de *D. fragilis*, culture, intérêt du diagnostic différentiel avec *E. histolytica* en particulier, fréquence et rôle pathogène éventuel (**).

Recherche et mise en évidence.

A l'état frais, *D. fragilis* se présente sous forme d'une petite masse arrondie, réfringente, généralement immobile et faisant plutôt penser à une forme kystique qu'à un trophozoïte. La plupart du temps ces Amibes se présentent en grand nombre dans les examens positifs. Taille de 7 à 12 μ. Les noyaux ne sont pas visibles dans le trophozoïte

(*) Séance du 8 juin 1960.

(**) La projection d'un film 16 mm., entièrement réalisé au laboratoire par HUGUETTE LAMY, permettra de préciser ces différents points. Il est le premier d'une série qui aura pour but de matérialiser et d'expliquer certains points de la biologie des Protozoaires parasites en général et de l'Homme en particulier : cytologie différentielle, motilité, division, polymorphisme, phagotrophie, cycle.

vivant, le lugol fort ne les fait pas apparaître, mais les frottis colorés à l'hématoxyline ferrique montrent nettement la présence de 2 noyaux chez la majorité des individus. Toutefois un faible pourcentage n'en présente qu'un seul.

A l'immersion, le noyau paraît limité par une fine membrane, sans amas de chromatine périphérique, comme cela est le cas chez *E. histolytica*. A l'intérieur un groupe de granulations chromatiques fortement colorables par l'hématoxyline. Leur séparation est d'ailleurs assez difficile à faire au microscope. Dobell pense qu'il en existe 6. Ces 2 noyaux sont de plus réunis par une *paradesmose*.

Le genre *Dientamoeba* ne correspond donc pas à une *Entamoeba* à 2 noyaux comme son nom semble l'indiquer, mais à une Amibe (= *Amoeba*) de l'intestin (= *Ent*), à 2 noyaux (= *Di*). Quant à la dénomination spécifique de *fragilis* introduite par Dobell, elle a été critiquée et Dobell lui-même a reconnu que cette Amibe n'est pas plus fragile que les autres espèces, mais il est inutile de compliquer les choses en changeant de nom, étant donné qu'une appellation scientifique doit avant tout satisfaire aux règles de la nomenclature, sans demander à une traduction plus ou moins fidèle d'en indiquer le principal caractère spécifique.

Culture.

D. fragilis cultive très bien sur différents milieux et en particulier sur les milieux types que nous utilisons couramment pour les Protozoaires des voies digestives : par exemple milieu avec sérum coagulé, Ringer sérum, amidon de riz, ou œuf total coagulé, Ringer blanc œuf, amidon de riz.

24 heures après l'ensemencement nous obtenons, en général une multiplication très abondante. Les trophozoïtes se présentent sous la forme de masses arrondies ou plus ou moins irrégulières. Leur motilité est faible et passe pour ainsi dire inaperçue avec une combinaison optique faible. A l'immersion au contraire, et dans de bonnes conditions on arrive à se rendre compte de la formation des pseudopodes et des déplacements lents de cette Amibe.

La taille peut varier dans des proportions assez importantes, certains individus arrivant à atteindre celle d'Amibes dysentériques de taille moyenne ou même forte.

Comme *E. histolytica*, *D. fragilis* manifeste une grande affinité pour l'amidon de riz. Il n'est pas rare de trouver des individus ayant phagocyté 8 ou 10 grains et même davantage.

D'un point de vue pratique, il ne faudrait pas confondre un trophozoïte de *D. fragilis* de grande taille ou mobile avec un trophozoïte d'*E. histolytica*. D'autre part, il ne faudrait pas prendre une forme

bien arrondie et sans vacuoles pour un kyste d'Amibe dysentérique. La coloration faisant apparaître les 2 noyaux montrerait immédiatement, comme nous l'avons dit plus haut, que les caractères nucléaires ne sont pas ceux d'une *Entamoeba*.

Ces cultures sont maintenues à 37° et repiquées tous les 5 jours en moyenne. Nous entretenons ainsi 3 souches depuis plusieurs années.

Affinités.

Un des caractères le plus intéressant de *D. fragilis* réside dans le fait que son type nucléaire n'est pas celui d'une Amibe, mais que son appareil nucléaire *normal* est exactement comparable à l'appareil nucléaire en *division* de Flagellés du genre *Histomonas*.

Histomonas est un parasite de la Dinde et des volailles découvert par Théobald Smith en 1895 qui le nomma *Amoeba meleagridis*. En 1920, Tyzzer prouva qu'il s'agissait d'un Flagellé qu'il nomma *Histomonas*. Il est commun dans les cæcums de la Dinde sous sa forme flagellée, mais il est capable de prendre une forme « Amibe » en envahissant les tissus ce qui justifie l'appellation première de Th. Smith. *Histomonas* est un parasite pathogène capable de provoquer des lésions importantes chez les oiseaux contaminés. C'est la maladie dite « Blackhead ».

Les études comparatives, en particulier celles de Dobell, de Tyzzer, de Bishop permettent non seulement de rapprocher ces deux formes mais de se demander si *Histomonas* et *Dientamoeba* ne sont pas deux synonymes. Toutefois, en culture *Histomonas* ne donne pas de formes amiboïdes et *Dientamoeba* aussi bien en culture que dans l'intestin de l'Homme ne donne pas de formes flagellées.

Fréquence.

En 1918, au moment où Jepps et Dobell ont donné leur première description, 8 cas seulement d'infection à *D. fragilis* avaient été signalés en Grande-Bretagne. Depuis cette date les observations ont été extrêmement nombreuses en Europe et dans toutes les parties du monde, à tel point que l'on peut dire que ce parasite a une répartition quasi générale. Rappelons à ce propos les observations de Svensson 1928 en Suède, Greenway 1928 en Argentine, Lörincz 1933 en Hongrie, Lopez-Neyra et Peregrin 1933 en Espagne, Brug 1936 en Hollande, Das Gupta 1936 en Inde, Hakansson 1937 à Panama, Sapero et Jolinon 1939 aux U. S. A., etc.

Nous recherchons systématiquement cette Amibe et nous nous sommes aperçus qu'en fait sa fréquence, en France et à Paris, est

très grande. Il ne serait pas significatif de donner un pourcentage par rapport au nombre total des examens que nous avons pratiqués, car ces examens l'ont été chez des sujets présentant des troubles intestinaux plus ou moins marqués et le pourcentage ne pourrait être valable que s'il était comparé aux résultats d'une enquête systématique sur un nombre important de sujets du « tout venant ». Nous nous contenterons donc simplement, ce qui est d'ailleurs intéressant, de comparer, pour un nombre quelconque d'examens, la fréquence relative des *D. fragilis* par rapport aux autres espèces amibiennes, rencontrées au cours des mêmes examens.

Voici des chiffres comparatifs pour un ensemble d'examens pratiqués en 1958, 1959 et les 6 premiers mois de 1960 :

	1958	1959	1960	Total
E. histolytica	9	11	6	26
E. coli	15	10	7	32
Dientamoeba	13	17	14	44
Iodamoeba	3	2	0	5
Endolimax	8	11	14	33

Transmission.

Ni *Histomonas* chez les volailles, ni *Dientamoeba* chez l'Homme ne forment de kystes, ce qui laisse supposer l'intervention d'un autre mode de transmission.

Les essais directs faits par Dobell sur lui-même, sur Macaques, Rats et Poulets ont échoué. En 1920, Graybill et Smith démontrèrent que la transmission d'*Histomonas* se fait par les œufs d'*Heterakis gallinae* Nématode fréquent chez les volailles.

Dobell avait alors émis l'hypothèse que les œufs d'*Ascaris* ou de *Trichuris* pourraient intervenir de la même manière chez l'Homme. Mais en 1956, Burrows et Swerdlow pensèrent avoir démontré que ce sont les œufs d'*Enterobius* qui servent de vecteurs. Des expériences complémentaires pourront être faites pour essayer d'apporter une démonstration définitive à ce problème très intéressant à la fois sur le plan biologique et sur le plan pratique.

Pathogénicité.

Maintenant, pouvons-nous dire que *D. fragilis* soit un parasite pathogène pour l'Homme ? Nombreux auteurs le pensent et l'ont affirmé. Il y a divers arguments :

1° Se référant aux similitudes morphologiques et biologiques entre *Dientamoeba* et *Histomonas*, il était tentant d'extrapoler de

l'un à l'autre et d'attribuer à *Dientamoeba* chez l'Homme le pouvoir pathogène certain d'*Histomonas*, chez les volailles.

2° *Dientamoeba* et *Histomonas* sont capables *in vivo* et *in vitro* de phagocyter des globules rouges.

3° Nombreux cas d'appendicite avec présence de *Dientamoeba* ont été signalés. Burrows et Swerdlow en particulier en ont observé 22 cas.

4° Concordance extrêmement fréquente de troubles colitiques et dysentériques marqués avec une multiplication spectaculaire des *Dientamoeba*. Relativement au nombre d'examens pratiqués au laboratoire cette concordance est très courante, très souvent sans aucune autre parasitose associée et avec une grande résistance vis-à-vis des antiamibiens classiques.

Il conviendrait donc de pouvoir pratiquer de nombreux examens témoins chez des sujets normaux, pour évaluer le pourcentage des porteurs de *Dientamoeba* ne présentant aucun symptôme intestinal et faire le rapport avec les cas observés chez des sujets malades.

Disons tout d'abord qu'il n'y a pas lieu de retenir l'hypothèse, sans aucun fondement, d'une mutation d'*E. histolytica* en *Dientamoeba*, ainsi qu'ont pu le faire certains auteurs.

Il semble probable que souvent des *Dientamoeba* aient pu être confondues et identifiées à des Amibes dysentériques, les différentes séquences du film montreront, en effet, les grandes similitudes morphologiques pouvant se présenter sur les trophozoïtes vivants.

Nous pensons par contre, que non seulement la multiplication de *Dientamoeba fragilis* dans l'intestin peut être le signe clinique de troubles fonctionnels importants, mais que dans une certaine mesure et comparativement avec ce qui se passe dans la dysenterie amibienne, *D. fragilis* associée à un contexte intestinal et bactérien approprié peut être considérée comme en partie responsable du syndrome observé.

Institut Pasteur, Service de Parasitologie.

Bibliographie

Jusqu'en 1940 voir :

Dobell (C.). — The life history of *D. fragilis* : observations, experiments and speculations. *Parasitology*, 1940, **33**, 417-460.

Après 1940 :

Jacob (L.). — The cultivation of *D. fragilis*. *Ann. New York Ac. Sc.*, 1953, **56**, 1057-1061.

Wenrich (D. H.). — Studies on *D. fragilis*. *J. of Parasitology*, 1944, **30**, 332-338.

Burrows (R. B.) et Swerdlow (M. A.). — *Enterobius vermicularis* as a probable vector of *D. fragilis*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, **5**, 258-265.

ALGUNOS ASPECTOS DE LA PATOLOGIA COMPARADA GEOGRAFICA DE LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA EN EL TROPICO AMERICANO (*)

Par le Docteur Félix PIFANO C. (**)
Profesor de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela.

Los estudios clínicos sobre la Leishmaniasis tegumentaria americana conducidos en diferentes países del trópico americano revelan que la enfermedad adopta ciertas características peculiares que difieren en las zonas de endemicidad. La Leishmaniasis tegumentaria americana clásicamente conocida se caracteriza clínicamente por lesiones cutáneas seguidas en un determinado número de casos, después de períodos de latencia de duración variable, de localizaciones en la mucosa nasal, oral y faringea. Las lesiones cutáneas, generalmente benignas en su evolución clínica, constituyen las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Las localizaciones mucosas, que constituyen la Leishmaniasis naso-buco-faringea, sobrevienen tardíamente y originan lesiones destructivas muy severas, de marcha esencialmente crónica y resistentes a la medicación antimonial.

Esta forma de la Leishmaniasis tegumentaria, frecuente en regiones rurales y selváticas de climatología tropical y sub-tropical de la región neotrópica, es endémica en el norte Argentino, Brasil, Bolivia, Perú, Ecuador, Colombia, Venezuela y Panamá. En el Perú se han establecido diferencias clínicas y epidemiológicas entre la Leishmaniasis de la selva y la que se observa en las serranías. En la forma selvática, denominada « Espundia », es frecuente el ataque de la mucosa naso-buco-faringea ; mientras que en las zonas de altura predomina la « Uta » con localizaciones predominantemente cutáneas y características clínicas muy parecidas al « Botón de Oriente », siendo de observación extremadamente rara las localizaciones mucosas. En las zonas endémicas de « Espundia », es muy rara la Leishmaniasis cutánea del perro, mientras que es un hecho de observación frecuente en zonas de « Uta ».

En México y otros países Centro-americanos, la Leishmaniasis tegumentaria se observa predominantemente en la piel, siendo frecuentes las localizaciones en la oreja (« Ulcera de los Chicleros ») y excepcionales las formas mucosas. Lo mismo se observa en la Guayana francesa.

(*) Trabajo presentado a la Société de Pathologie Exotique.
(**) Séance du 8 juin 1960.

Una forma de Leishmaniasis tegumentaria americana totalmente diferente de los aspectos hasta ahora conocidos en esta enfermedad es la denominada « Forma leproide » o « Leishmaniasis tegumentaria difusa». Observada por primera vez en Bolivia por Prado Barrientos en 1948, ha sido muy bien estudiada posteriormente en Venezuela por Ortiz y Pardo ; Mayer, Pifano y Convit ; Convit y colaboradores ; y Medina y Romero. Es una forma de Leishmaniasis tegumentaria perfectamente caracterizada desde los puntos de vista clínico, parasitológico, histopatológico e inmunológico. Clínicamente, la enfermedad tiene mucha semejanza con la Lepra lepromatosa. Se caracteriza por la presencia de numerosas lesiones papulosas y nodulares, que se disponen aisladamente o formando placas de dimensiones variables. El aspecto de las lesiones y su firmeza recuerda a la Sarcoidosis de Bœck. Se observa también una infiltración fina de la piel o nódulos pequeños y profundos, perceptibles al tacto, así como también máculas y tumoraciones algunas de las cuales se ulceran posteriormente. La enfermedad evoluciona por brotes, sin lesiones destructivas naso-buco-faringeas, no obstante la larga evolución de los casos. En algunos pacientes solamente se ha observado una fina infiltración de la parte anterior de la mucosa nasal con ligeras exulceraciones. La enfermedad tiene carácter progresivo y es de evolución maligna por la resistencia a los agentes terapeúticos anti-Leishmaniásicos conocidos. Los parásitos son extraordinariamente abundantes en las lesiones, como hasta ahora nunca se ha visto en otros formas de Leishmaniasis tegumentaria del hombre. No han sido comprobadas localizaciones viscerales. El parásito es cultivable en medio de gelosa sangre y mantenemos actualmente cinco cepas en nuestro laboratorio por pases sucesivos. La Intradermorreacción con ant'geno « Leishmanina » (suspensión de formas leptomonas de cultivos en suero fisiológico fenolizado) es siempre negativa, tanto con las cepas homólogas como con cepas provenientes de otras formas clínicas de Leishmaniasis tegumentaria americana. Los parásitos son fácilmente inoculables al hamster y al ratón (vía intradérmica o percutánea previa escarificación) en donde originan lesiones nodulares de tipo tumoral que posteriormente se ulceran, extraordinariamente ricas en parásitos. En estos animales frecuentemente se originan siembras de la piel a distancia, especialmente en patas y hocico, sin visceralización. La histopatología de las lesiones, tanto del hombre como de los animales, consiste fundamentalmente en una atrofia del epitelio con granulomas formados por células mononucleares con núcleo claro y desplazado hacia la periferia y protoplasma vacuolado con abundantes parásitos.

Biaggi, en 1953, propone la denominación de *Leishmania trópica mexicana* subsp. para el agente etiológico de la Leishmaniasis tegu-

mentaria mexicana, considerando : (1) que es una raza biológicamente diferente y hereditariamente estable, caracterizada por que en el hombre determina una infección benigna con tendencia a la curación espontánea, excepto cuando se localiza en la oreja, en donde presenta gran cronicidad y moderada destructividad ; (2) que geográficamente se circunscribe al sur-este de México, Guatemala y Belice. Considera este autor que en América existen tres tipos de Leishmaniasis tegumentaria : (1) Muco-cutánea clásica del Brasil y colindantes ; (2) Mexicana, con su especial adaptación a la oreja y ausencia de lesiones mucosas ; (3) uno o varios tipos más, poco destructivos, con reconocido porcentaje de lesiones mucosas y sin adaptación a los tejidos de la oreja, que se encuentra desde el Perú hasta las Guayanas incluyendo Costa Rica y Panamá.

Floch y Sureau, en 1952, hacen una revisión de la Leishmaniasis tegumentaria en la Guayana francesa, en donde la enfermedad es poco destructiva y raramente invade las mucosas. Los autores señalan la relativa similitud con la « Uta » del Perú y la notable diferencia con la Leishmaniasis cutánea-mucosa del Brasil, sugiriendo la posibilidad de que la *Leishmania brasiliensis*, como la *Leishmania tropical* (según autores rusos), podría tener dos razas con diferencias notables entre ellas aún como para constituir dos especies. En 1954, Floch insiste en este punto de vista, fundamentándose en el hecho de que la Leishmaniasis forestal americana en la Guayana francesa y en ciertos países de América Central tiene poca tendencia a invadir las mucosas. El citado autor considera como agentes etiológicos para la Leishmaniasis tegumentaria de América tres subespecies al lado de la especie tipo *Leishmania trópica trópica :* (1) La *Leishmania trópica brasiliensis*, agente de la Leishmaniasis del Brasil ; (2) La *Leishmania trópica guyanensis*, agente de la Leishmaniasis tegumentaria del Perú, Guayana francesa y América Central ; (3) *Leishmania trópica mexicana*, agente de la Leishmaniasis tegumentaria de México. Opina Floch que todos los investigadores están de acuerdo en reconocer que las diferencias clínicas observadas en las Leishmaniasis provienen de diferencias biológicas fijas y hereditariamente transmitidas entre las Leishmanias patógenas. El autor hace notar que la *Leishmania trópica guyanensis* no es evidentemente transmitida por el *Phlebotomus intermedius* (Lutz et Neiva, 1912) como la *Leishmania brasiliensis*, ya que esta especie de *Phlebotomus* no existe en la Guayana francesa, sospechando que el *Phlebotomus anduzei* Rozeeboom, 1942, sea la especie vectora en aquélla región. Medina y Romero, en 1957, proponen la denominación de *Leishmania brasiliensis pifanoi* para el agente causal de la forma Leproide de la Leishmaniasis tegumentaria americana, fundamentándose en los hechos siguientes :(1) riqueza extraordinaria y constante del parásito a

nivel de las lesiones, excepcionalmente vista en la Leishmaniasis tegumentaria americana ; (2) alteraciones histopatológicas que determinan un cuadro complemente distinto ; (3) poder antigénico diferente de las leishmanias derivadas de la cepa de estudio ; (4) morfología y evolución clínica de las lesiones cutáneas producidas en el hombre, en las cuales resalta la tendencia a la generalización cutánea, la evolución por brotes, el respeto absoluto por las visceras y el discreto o nulo ataque de la mucosa naso-buco-faringea ; (5) la inmunología de los pacientes con tendencia marcada hacia la hipoergia o anergia absoluta ; (6) la acción nula de los medicamentos conocidos como antileishmanióticos ; y (7) la extremada sensibilidad mostrada por el hamster sirio en contraste con la escasa o nula infectividad que para estos animales presenta la *Leishmania brasiliensis* clásica.

Los estudios experimentales hasta ahora conducidos con diferentes cepas de Leishmanias procedentes de casos de Leishmaniasis tegumentaria de diferentes zonas endémicas del trópico americano, indican variaciones en su patogenecidad y virulencia para los animales inoculados. El agente de la Leishmaniasis tegumentaria clásica produce raras veces infecciones en el hamster, cachorro de perros y monos. Las escasas infecciones obtenidas en estos animales han sido logradas con dificultad y siempre evolucionando hacia la regresión espontánea. Se exceptúan las inoculaciones positivas obtenidas en el perro con cepas provenientes de casos de « Uta » del Perú (87 0/0 de infecciones, segun Herrer), las cepas de leishmanias aisladas de casos de la forma leproide de Leishmaniasis tegumentaria americana, que determinan infecciones constantes y mortales en el ratón blanco y en el hamster, con extraordinaria cantidad de parásitos ; y seis cepas estudiadas por Guimaraes, en 1950, aisladas en diferentes regiones del Brasil, provenientes tres de ellas de lesiones cutáneo-mucosas y el resto de lesiones cutáneas, todas correspondientes a la Leishmaniasis tegumentaria clásica. El autor descarta la posibilidad de tratarse de casos de Leishmaniasis dérmica post-Kala-azar, un aspecto completamente distinto a lo que se observa en la Leishmaniasis tegumentaria americana. Los hamster inoculados presentaron depilación, caquexia, eritema y exfoliación cutánea, con pequeñas lesiones ulcero-costrosas diseminadas, conjuntivitis y más raramente queratitis y tumefacción de las patas. La visceralización tuvo lugar en órganos ricos en tejido reticulo-endotelial (bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos), así como también en la piel, intestinos, vagina, pulmón y músculos esqueléticos. Las Leishmanias, extraordinariamente abundantes, ocupaban vacuolas en el citoplasma de células mesenquimales (macrófagos).

Se requieren estudios comparativos entre cepas de *Leishmania brasiliensis* de diferentes zonas endémicas desde el punto de vista

inmunológico y en lo que respecta a sus comportamientos en *Phlebotomus* y en animales de laboratorio y silvestres. De acuerdo con la documentación hasta ahora disponible existen suficientes elementos para adelantar nuestra opinión en el sentido de que la denominada *Leishmania brasiliensis* por VIANNA, en 1911, constituye un compleso etiológico integrado por especies, variedades o razas biológicamente diferentes.

RESUMEN

El autor revisa algunos aspectos de la Patología comparada geográfica de la Leishmaniasis tegumentaria del trópico americano, llamando la atención acerca de diferentes modalidades clínicas presentadas por la enfermedad en las zonas endémicas. Al lado de la Leishmaniasis tegumentaria clásica, caracterizada clínicamente por lesiones cutáneas seguidas en un determinado número de casos de localizaciones en la mucosa naso-buco-faringea con carácter destructivo, existen formas de sintomatología predominantemente cutánea con raras localizaciones mucosas (« Uta » del Perú, « Ulcera de los chicleros » en Centro América), y otras de tipo cutáneo diseminado, que evoluciona por brotes, caracterizada por maculas, infiltrados, placas y nódulos, sin localizaciones mucosas ni viscerales, muy ricas en parásitos, con aspectos muy parecidos a la Lepra lepromatosa (forma leproide de la Leishmaniasis tegumentaria americana en Bolivia y Venezuela). Desde el punto de vista epidemiológico existen diferencias en las formas de Leishmaniasis tegumentaria de América tropical. En la Leishmaniasis de zonas boscosas paraecuatoriales en donde predomina la forma clásica de la dolencia, la infección natural del perro es poco observada y las lesiones son muy pobres en parásitos, mientras que en zonas de Leishmaniasis de altura del Perú (« Uta »), la Leishmaniasis cutánea del perro se observa con frecuencia. Esta forma de la Leishmaniasis tegumentaria tiene mucha semejanza clínica y epidemiológica con el Botón de Oriente. La epidemiología de la forma leproide de la Leishmaniasis tegumentaria en América es desconocida. En el aspecto parasitológico existen también diferencias en las distintas formas de Leishmaniasis tegumentaria. En la forma clásica, los parásitos generalmente no son muy abundantes y las infecciones de animales en condiciones de laboratorio (hamster, cachorros de perro, monos) son inconstantes y muy raras. Con la « Uta » se obtienen con relativa facilidad infecciones experimentales en el perro. En cambio, en la forma leproide de la Leishmaniasis tegumentaria americana, los parásitos son extraordinariamente abundantes en las lesiones y al inocularlos en la pied del ratón blanco y en el hamster, determinan processo tumorales muy

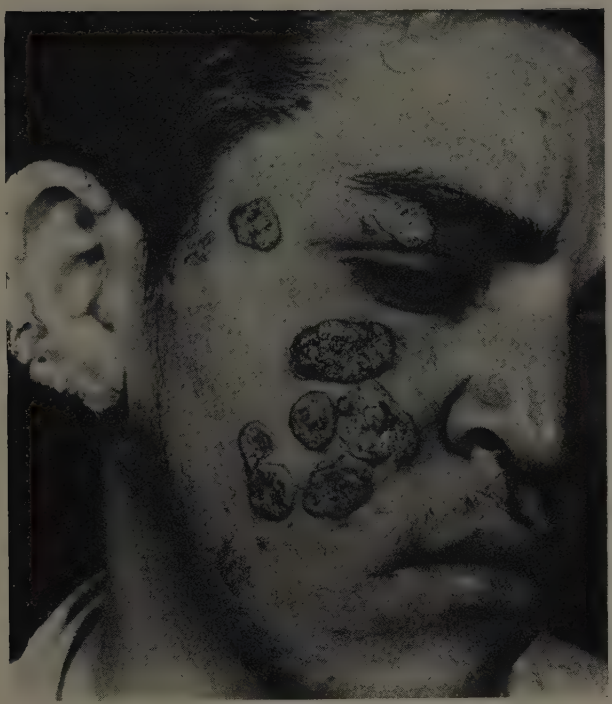


Fig. 1. — Forma leproide de la Leishmaniasis tegumentaria americana.

Fig. 2. — Caso de forma leproide de Leishmaniasis tegumentaria americana. Nodulo en miembro inferior del mismo caso que presenta las lesiones en la cara.

ricos en parásitos que ulceran posteriormente. La histología patológica de la Leishmaniasis tegumentaria clásica se caracteriza por acantosis y por la formación de un granuloma inflamatorio crónico integrado por linfocitos, plasmocitos y células histioides, con la aparición de células gigantes, siendo muy raros los parásitos ; mientras que en la forma leproide, existe atrofia de la epidermis con un denso infiltrado de células histioides vacuoladas llenas de Leishmanias, que constituyen verdaderos sacos de parásitos. La Intradermorreacción con suspensiones de formas leptomonas de *Leishmania brasiliensis* en solución salina fisiológica fenolizada al 0,5 0/0, es positiva en la Leishmaniasis tegumentaria clásica, en la « Uta » y en la « Ulcera de los Chicleros », mientras que es completamente negativa en la forma leproide de la Leishmaniasis tegumentaria americana. El autor es de opinión que la denominada *Leishmania brasiliensis* por Vianna, en 1911, representa un complejo etiológico integrado por especies variedades o razas biológicamente diferentes.

Bibliografia

Amaral (A. Dacio Franco do). — Contribução para o estudo da inoculação experimentál da Leishmania brasiliensis. *Anais da Faculdad de Medecina da Universidad de São Paulo*, 1941, **17**, 1, 303-355, São Paulo, Brasil.

Biaggi (F. Francisco). — Algunos comentarios sobre Leishmaniasis y sus agentes etiológicos. La Leishmania trópica mexicana, nueva subespecte. *Medicina*, 1953, **33**, 683, 401-406, México.

Convit (J.) y Lapenta (P.). — Sobre un caso de Leishmaniasis tegumentaria de forma diseminada. *Revista de la Policlínica Caracas*, 1948, **17**, 100, 153-158, Caracas, Venezuela.

Convit (J.), Reyez (Oscar) y Kerdel Vegas (Francisco) (1955). — Leishmaniasis tegumentaria difusa. *Memorias del VI Congreso Venezolano de Ciencias Médicas*, IV, 2189-2200. Caracas, Venezuela.

Escomel (E.). — La Uta y la Espundia. *Actas del V Congreso Médico Latino-Americano*, 1914, 256-260.

Floch (H.) et Sureau (P.). — Publication de l'Institut Pasteur de la Guyane et du Territoire de l'Inini. Publ. nº 275, 1952, Cayena, Guayana francesa.

Floch (H.). — *Leishmania tropica guyanensis* n. sp. : agente de la Leishmaniose tégumentaire des Guyanes et de l'Amérique Centrale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 6, 784-787.

Guimaraes (F. Néry). — Leishmaniose experimental. II. Comportamento da Leishmania brasiliensis Vianna, 1911 em Hamsters (Cricetus auratus). *Memorias del V Congreso Internacional de Microbiologia*, Rio de Janeiro, Agosto 17-24-1950, 151-152. Rio de Janeiro, Brasil.

Herrer (A.). — Estudios sobre la Leishmaniasis tegumentaria en el Perú. IV. Observaciones epidemiologicas sobre la Uta. *Revista de Medicina Experimental*, 1951, **8**, 45-86. Lima, Perú.

HERRER (A.). — Estudios sobre la Leishmaniasis tegumentaria en el Perú. V. Leishmaniasis natural en perros procedentes de localidades utógenas. *Revista de Medicina Experimental*, 1951, **8**, 87-105. Lima, Perú.

MAYER (MARTIN), PIFANO (C.), FÉLIX y CONVIT (JACINTO). — Estudios experimentales con una cepa de Leishmania brasiliensis proveniente de un caso de Leishmaniasis tegumentaria diseminada de aspecto lepromatoso. *Archivos Venezolanos de Patología Tropical y Parasitología Médica*, 1949, **1**, 2, 183-192, Caracas, Venezuela.

MEDINA (RAFAEL) y ROMERO (JESUS). — Estudio clínico y parasitologico de una nueva cepa de Leishmania. Trabajo presentado a la Academia Nacional de Medicina en su sesión del 17 de febrero de 1957. Folleto en multígrafo, 1957, 1-16, Caracas. Venezuela.

ORTIZ (IGNACIO) y PARDO (LUIS E.). — Presentación de un caso de Leishmania tegumentaria múltiple con lesiones lepromatoides. *Boletín del Laboratorio de la Clínica Luiz Razetti*, 1949, **15**, 29-30, 320-324, Caracas, Venezuela.

PESSOA (SAMUEL B.). — *Parasitología Médica*, 4a edição, Rio de Janeiro, Brasil, 1954.

PIFANO (C. FÉLIX). — La Leishmaniasis tegumentaria en el Valle del Yaracuy, Venezuela. *Publicaciones de la Asociación Médica del Yaracuy*, Venezuela, 1945, **1**, 2, 49-68. San Felipe, Edo. Yaracuy, Venezuela.

PIFANO (C. FÉLIX), MEDINA (RAFAEL), MEDINA FEBRES (M.) y ROMER (MIGUEL A.). — La Leishmaniasis tegumentaria americana. *Memorias de las II Jornadas Venezolanas de Venereología, Dermatología y Lepra*, Mayo 10-16, 1951, 1 vol., 429-448, Caracas, Venezuela, 1955.

PRADO BARRIENTOS (LUIS). — Un caso atípico de Leishmaniasis cutaneomucosa (Espundia). *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1948, **46**, 2, 415-418, Rio de Janeiro, Brasil.

VIANNA (GASPAR). — Sobre uma nova especie de Leishmania. *Brasil-Médico*, 1911, **25**, 41, 411. Rio de Janeiro, Brasil.

WEISS (P.). — Epidemiología y Clínica de la Leishmaniosis tegumentaria en el Perú. *Revista de Medicina Experimental*, 1943, **2**, 210-248. Lima, Perú.

RÉSUMÉ

L'auteur passe en revue les différents aspects de géographie comparée de la Leishmaniose cutanée en Amérique tropicale et attire l'attention sur les modalités cliniques variables suivant les différentes zones.

A côté de la Leishmaniose brésilienne forestière classique, caractérisée par des lésions cutanées suivies de localisations naso-bucco-pharyngées, nécrotiques, il existe des formes à prédominance cutanée rarement muqueuses, comme l' « Uta » au Pérou, l' « Ulcera de los Chicleros » en Amérique Centrale.

Enfin on rencontre des formes cutanées diffuses avec lésions nodulaires, verruqueuses ou à l'aspect lépromateux, très riches en

parasites : ce sont les formes léproïdes de leishmaniose cutanée de Bolivie et du Venezuela.

Au point de vue épidémiologique, il y a des différences importantes. La leishmaniose classique qui siège dans les régions selvatiques para-équatoriales est rarement trouvée à l'état naturel chez le chien et les lésions sont pauvres en parasites. Sur le plateau péruvien au contraire, existe l' « Uta » ; le chien est fréquemment infecté et, cliniquement, l'aspect de la lésion est comparable à celui du Bouton d'Orient.

L'épidémiologie de la forme léproïde est encore mal connue en Amérique. Elle est caractérisée par l'abondance des parasites dans les lésions.

Dans la forme classique, le hamster, le chien, le singe sont difficilement infectés. Avec l' « Uta », le chien est réceptif. Dans la forme léproïde, la souris et le hamster s'infectent aisément, présentent des lésions tumorales très riches en parasites et qui s'ulcèrent par la suite. L'aspect histopathologique est caractérisée par une hyperacanthose et la formation d'une inflammation chronique granulomateuse infiltrée de lymphocytes, de plasmocytes et d'histiocytes, avec cellules géantes et parasites rares. Dans la forme léproïde, il y a atrophie de l'épiderme avec infiltration dense en histiocytes vacuolaires.

Enfin l'intradermo-réaction avec formes de culture de *Leishmania brasiliensis* donne un résultat positif dans la Leishmaniose forestière classique, « Uta » et « Ulcera de los Chicleros », et complètement négatif dans la forme léproïde.

L'avis de l'auteur est que l'espèce *Leishmania brasiliensis* Vianna (1911) est un complexe de variétés, espèces ou races biologiques absolument différentes les unes des autres.

SENSIBILITÉ AUX TRYPANOCIDES, *IN VIVO* ET *IN VITRO*, D'UNE SOUCHE DE *TRYPANOSOMA GAMBIENSE* NORMALE ET DES LIGNÉES ARSÉNO-RÉSISTANTES

Par H. FROMENTIN (*)

Yorke et ses collaborateurs, de 1929 à 1938, ont effectué une série de travaux sur *Trypanosoma rhodesiense* concernant la résistance acquise *in vivo* et *in vitro*, à l'égard des arsenicaux.

(*) Séance du 8 juin 1960.

Lors d'un séjour aux Wellcome Laboratories, à Londres, nous avons appliqué la méthode d'Yorke (I) à l'étude de l'activité dans le temps du sérum de souris normales et de souris infectées par *T. rhodesiense*, traitées par différents trypanocides (H. Fromentin, 1957) (II).

Par la suite, il nous a semblé intéressant de reprendre la méthode d'Yorke pour l'étude de l'action *in vitro* des trypanocides, sur une souche de *Trypanosoma gambiense*, sensible à la tryparsamide et sur des lignées issues de cette souche, mais rendues arséno-résistantes.

Afin de travailler sur une population homogène, nous sommes parti d'un clone. Nous avons utilisé la souche *Trypanosoma gambiense* « Eliane » sensible à la tryparsamide et dont l'inoculation à la souris d'un seul individu suffit à provoquer une infection mortelle. Cette souche a été isolée par M. Vaucel en 1952 et constamment conservée par passages mécaniques sur petits rongeurs depuis lors.

I. — Méthodes

1° *Les clones.* — Pour obtenir un clone, nous avons appliqué la méthode utilisée par Oehler (1913) et décrite par Lourie (1937) (5). Voici comment nous procédons : une goutte du sang de la queue d'une souris infectée (50.000 tryp. mm^3 au maximum) est diluée dans XV gouttes de milieu d'Yorke (sérum frais de lapin + Ringer glucosé à 2 0/0 aa) ; des fragments de tube capillaire de 2 mm. de longueur et de 0 mm. 2 de diamètre sont plongés dans la suspension de trypanosomes contenue dans un verre de montre puis ils sont portés, à l'aide d'une pince fine, sur une lame, afin d'être commodément examinés sous le microscope avec un objectif à sec fort (G × 930). Dès qu'un trypanosome a été repéré, il est indispensable de vérifier attentivement sur toute la longueur du tube capillaire qu'il ne se trouve pas un deuxième parasite ; on insère alors le fragment de tube capillaire à l'intérieur d'une aiguille hypodermique de taille convenable, montée sur une seringue contenant 0 ml. 2 de milieu d'Yorke. Le tout est inoculé par voie péritonéale à une souris neuve.

Dans ces conditions, nous obtenons 40 0/0 de résultats positifs. La descendance de chacun des trypanosomes isolés constitue un clone, dont voici la définition citée par Ann Bishop (*Paras.*, 1958, **48**, 210-234) : « A clone has been defined by Sonnbord 1947 as consisting of the progeny of a single individual produced by successive fissions in the complete absence of fertilization process. »

2° *Résistance acquise.* — Nous avons appliqué au clone *T. gambiense* « Eliane normal » la technique dite « short passage method » pour obtenir une certaine résistance à la tryparsamide.

Cette technique, utilisée par Margulies (1910), Margenroth et Freund (1924) puis par Schnitzer (1957) (12), consiste à interrompre l'effet que le traitement par le trypanocide exerce sur les parasites en transférant ceux-ci à un hôte neuf avant qu'ils n'aient tous disparu sous l'influence du traitement.

3° *Evaluation de la* DS_{50}. — La DS_{50} ou dose suppressive 50 0/0 est la dose de médicament (exprimée en mg./20 g.) nécessaire pour faire dispa-

raître, pendant au moins 4 jours, les trypanosomes du sang circulant de 50 0/0 des souris inoculées 48 heures avant traitement.

Des lots de 6 à 12 souris sont infectées par voie péritonéale avec 200.000 tryp. environ. Deux jours plus tard, une dose unique de médicament est injectée dans le muscle de l'animal. La DS_{50} est déterminée par approches successives (24 souris par épreuve en moyenne).

4° *Méthode d'Yorke pour mesurer* in vitro *l'activité d'un médicament sur les trypanosomes.* — Le sang d'une souris infectée est prélevé par ponction cardiaque sur héparine et centrifugé à faible vitesse. La couche blanche de trypanosomes est récoltée à la pipette Pasteur et les parasites sont lavés dans le milieu d'Yorke par centrifugation de 3 minutes à 2.000 tours/minute. Les trypanosomes ainsi lavés serviront d'inoculum pour la réaction.

D'autre part, le milieu nutritif d'Yorke est réparti, à l'aide de pipettes Pasteur calibrées à 0 ml. 45, dans huit tubes à fond plat (7 mm./64 mm.), 6 pour la réaction proprement dite et 2 servant de témoins.

Les dilutions des médicaments utilisés sont pratiquées selon la technique indiquée dans une communication précédente (11).

Enfin, l'inoculum dont la densité est ajustée par dilution dans le milieu d'Yorke est réparti à raison de 0 ml. 025 par tube en commençant la distribution par les tubes témoins dépourvus de médicament ; la densité finale des parasites dans chaque tube ne doit pas dépasser 10.000 tryp./mm^3.

Les tubes sont portés à l'étuve à 37° C pendant 24 heures. Des prélèvements sont alors effectués dans chacun d'entre eux et les parasites sont comptés à la cellule de Thoma. Les résultats sont exprimés en 0/0 de survivants par rapport aux témoins.

II. — Étude de la résistance *in vitro*

1° *Clone originel.* — Le clone obtenu à partir de notre souche de *T. gambiense* « Eliane routine » et appelé « Clone Eliane normal » est conservé sur souris. Ses caractéristiques sont celles d' « Eliane routine » : il amène la mort de la souris en 4 jours 1/2 ; il est sensible à l'injection I. M. de tryparsamide (*) (DS_{50} = 3 mg./20 g.) ; d'arsobal (*) (DS_{50} = 0 mg. 0036/20 g.), de lomidine (*) (DS_{50} = 0 mg.005/20 g.) et de moranyl (*) (DS_{50} = 0 mg. 05/20 g.).

2° *Premier contact parasite-tryparsamide.* — Pour rendre ce clone résistant, nous avons injecté à une souris fortement infectée par « clone Eliane normal » une dose unique de tryparsamide (4 mg./20 g.) I. M. ; 24 heures plus tard, le sang étant encore positif (48 heures sont parfois nécessaires pour obtenir la disparition des parasites), le premier passage est effectué ; cette lignée qui a été en contact pendant 24 heures avec la tryparsamide *in vivo* est désignée « Eliane S4 ». Dès le premier passage d' « Eliane S4 » des trypanosomes sont isolés par la méthode décrite ci-dessus. Nous obtenons quatre clones sur cinq essais ; ce sont les clones S4 I, S4 II, S4 III et S4 IV. Ces

(*) Pur SPECIA.

quatre clones, ainsi que le clone S4, sont conservés par passages sur souris.

3° *Valeur des DS_{50}.* — Les DS_{50} évaluées pour chaque clone dans le premier mois qui a suivi leur isolement, sont les suivantes :

Lignée	DS_{50}
S4 (originelle)	14 mg./20 g.
Clone S4 I	20 mg./20 g.
Clone S4 II	18 mg./20 g.
Clone S4 III	16 mg./20 g.
Clone S4 IV	6 mg./20 g.

Il a été vérifié que trois clones obtenus à partir de S4 I avaient tous trois la même résistance que celui-ci : DS_{50} 20 mg./20 g.

Six mois après l'isolement la résistance des clones S4 II et S4 III n'a pas varié, tandis que la DS_{50} de la lignée S4 originelle est passée de 14 à 16 mg./20 g. et que celle du clone S4 IV retombe de 6 à 4 mg./20 g entre le huitième et le neuvième mois.

4° *Renforcement de la résistance de* T. gambiense in vivo. — L'expérience est poursuivie sur la descendance de la lignée S4.

a) Une souris inoculée avec « Eliane S4 » (DS_{50} = 16 mg./20 g.) reçoit 22 mg. de tryparsamide I. M. 48 heures après l'infection ; le passage sur souris neuve est effectué 24 heures plus tard.

La lignée V de trypanosomes obtenue a une DS_{50} de 22 mg./20 g.

La DS_{50} de trois clones issus de V est contrôlée. On trouve pour le clone VI : DS_{50} = 24 mg./20 g. ; pour les clones VII et VIII, 22 mg./20g.

b) La même opération est répétée : une souris inoculée avec la lignée V reçoit 25 mg./20 g. de tryparsamide I. M. 48 heures après l'inoculation ; le passage sur souris neuve est effectué 24 heures plus tard.

La lignée IX obtenue a une DS_{50} de 26 mg./20 g. (notons que la DS_{50} d'une lignée de première rechute de IX atteint 35 mg./20 g.).

c) Enfin la résistance est poussée pour la troisième fois selon le même schéma que ci-dessus : une souris est inoculée avec la lignée IX (DS_{50} = 26 mg./20 g.) ; elle reçoit 30 mg./20 g. de tryparsamide I. M. 48 heures après l'infection et le passage sur souris neuve est effectué après 5 heures 1/2 ; la DS_{50} de cette lignée désignée par X dépasse 65 mg./20 g. Onze mois plus tard, la DS_{50} de X est retombée à 18 mg./20 g.

5° *Sensibilité aux autres trypanocides* in vivo. — La sensibilité à la lomidine, à l'arsobal et au moranyl a été examinée (tableau I) pour

les trois lignées suivantes : « clone Eliane normal », « Eliane clone S4 I » et « Eliane lignée X ».

La sensibilité de ces trois lignées est la même vis-à-vis du moranyl : DS_{50} = 0 mg. 05/20 g. et de l'arsobal : DS_{50} = 0 mg. 0036/20 g.

On trouve une différence en ce qui concerne l'action de la lomidine : la DS_{50} est de 0 mg. 005/20 g. pour « clone Eliane normal » et de 0 mg. 0075/20 g. pour les lignées S4 I et X.

Tableau I

Sensibilité aux trypanocides de différentes lignées de T. gambiense « *Eliane* » *chez la souris.*

Médicament	Clone Eliane normal DS_{50} (mg./20 g.)	Lignée S4 I DS_{50} (mg./20 g.)	Lignée X DS_{50} (mg./20 g.)
Tryparsamide . .	3	20	65
Lomidine . . .	0,005	0,0075	0,0075
Moranyl	0,05	0,05	0,05
Arsobal	0,0036	0,0036	0,0036

III. — Étude de la résistance in vitro

L'action *in vitro* de la tryparsamide et de la lomidine a été étudiée sur quelques-unes des lignées de *Trypanosoma gambiense* « Eliane » décrites ci-dessus et dont le degré d'arséno-résistance varie de l'une à l'autre.

La méthode d'Yorke a été utilisée.

Résultats : Les chiffres indiqués représentent la moyenne d'un certain nombre de tests (tableau II).

1° Pour les trypanosomes des lignées peu ou pas arséno-résistantes (clone « Eliane normal » et clone S4 IV) après 24 heures de contact à 37° C avec une solution de tryparsamide au 1/600, il en subsiste moins de 25 0/0 par rapport aux témoins et plus de 40 0/0 pour les trypanosomes des lignées à DS_{50} égale ou supérieure à 20 mg./20 g. (S4 I, lignées IX et X).

2° Pour les trypanosomes du « clone Eliane normal », après 24 heures de contact à 37° C avec une solution de lomidine à $1/18 \times 10^5$ (exprimé en base) il en subsiste plus de 50 0/0 par rapport aux témoins et moins de 25 0/0 de trypanosomes du clone S4 I et de la lignée X.

Tableau II

Pourcentages de trypanosomes survivants par rapport aux témoins après 24 heures de contact à 37° C avec la tryparsamide et la lomidine.

Lignées de *T. g.* « Eliane »	DS_{50} *in vivo* mg./20 g.	Tryparsamide		Lomidine		
		o/o T. vivants solution au 1/600	Nombre de tests	DS_{50} *in vivo* mg./20 g.	o/o T. vivants solution $1/18 \times 10^5$ en base	Nombre de tests
Cl. El. normal. .	3	23,2	7	0.005	55,7	5
Cl. S4 IV . . .	6	10,3	4			
Cl. S4 I . . .	20	62,1	5	0,0075	13,8	3
Lignée V . . .	22	49,4	4			
Lignée IX . . .	26	68,7	9			
Lignée X . . .	65	44,4	4	0,0075	23,5	5

Discussion

1° Nous avons vu, au début de ce travail, dans quelles conditions nous avions obtenu, en partant d'une goutte du sang dilué d'une souris infectée, plusieurs clones de trypanosomes qui, par la suite, ont présenté des degrés différents de résistance à la tryparsamide : un seul de ces clones était moins résistant que la souche-parent, les trois autres étaient plus résistants.

Si l'on se reporte aux théories des généticiens, on constate qu'il peut exister plusieurs explications à ce phénomène :

a) Pour Yorke, Murgatroyd et Hawking (1931) (2) on se trouve devant un phénomène de mutation (changement graduel dans tous les individus), cependant que dans certaines conditions un procédé de sélection peut aussi intervenir.

b) Pour Yudkin (1953) (9) il y aurait « variation clonique avec sélection » : une cellule (bactérienne) quelle que soit sa résistance, peut donner, en se divisant, deux cellules ayant une résistance inégale ; le système responsable de la résistance n'est pas nécessairement distribué en quantités égales entre les cellules-filles. En présence du produit, les moins résistantes disparaissent.

c) Bryson et Szybalsky (1955) (10) donnent deux explications possibles de ces faits : il peut s'agir soit d'une mutation induite par le médicament et suivie de sélection (mutation génétique), soit d'une adaptation phénotypique hétérogène, suivie de sélection (les gènes n'étant pas en cause).

d) Pour Schnitzer et Grunberg (1957) (12) la mutation explique mieux que l'adaptation et surtout que la sélection le phénomène constaté.

S'il ne s'agissait que des différences de résistance des clones S4 I, II et III dont la DS_{50} ne varie pas pendant au moins 6 mois, ainsi que d' « Eliane S4 » dont la résistance se renforce légèrement, la théorie de la mutation induite par l'agent toxique serait séduisante ; mais si nous examinons le cas du clone S4 IV d'une part et de la lignée X d'autre part, dont la résistance à la tryparsamide diminue avec le temps, il semble possible d'envisager plutôt une adaptation phénotypique hétérogène. Goble (1959) (14) distingue d'ailleurs deux cas ; il dit : « It certainly seems probable that the processes of phenotypic adaptation which occur in induced resistance are quite unrelated to the genotypic mutations which much take place in spontaneous resistance. »

2° *In vitro* nous constatons que les lignées rendues résistantes à l'arsenic sont plus sensibles à l'action de la lomidine que la lignée normale. Ce premier résultat n'est pas pour nous étonner étant donné les différences chimiques qui existent entre les deux médicaments. Toutefois l'expérimentation *in vivo* nous a apporté des résultats différents.

3° Les lignées arséno-résistantes supportent *in vivo* une dose de lomidine légèrement plus forte que les lignées sensibles à la tryparsamide.

Plusieurs auteurs ont relaté des faits semblables : Launoy (1936) (4) signale qu'une souche de *Trypanosoma annamense* rendue résistante à la tryparsamide présente une hyposensibilité au Bayer 205 ; puis il voit (1945) (7) que, si la souche normale de *T. annamense* est sensible, chez le cobaye, à 1 mg./100 g. de diamidine, la même souche, rendue arséno-résistante, n'est pas détruite, chez le même hôte, par une dose prémortelle de diamidine de 1 mg. 25/100 g.

Rollo et Williamson (1951) (8) montrent que les trypanosomes qui deviennent résistants à la tryparsamide restent sensibles au mélarsène et à la pentamidine ; par contre, quand ils deviennent résistants au mélarsène, ils le deviennent en même temps à la tryparsamide et à la pentamidine.

4° Chaque lignée étudiée a été obtenue par passages directs de souris à souris ; tous les trypanosomes appartiennent au même type

antigénique que ceux de la souche « Eliane » de routine. Il n'est donc pas question ici de résistance aux médicaments après rechutes, en liaison avec la résistance aux anticorps (Soltys, 1959) (13). Il est à souligner que toutes ces lignées sont également pathogènes pour la souris ; du fait que l'arséno-résistance est acquise expérimentalement, elle n'entraîne pas de diminution de la pathogénicité pour cet animal. Le phénomène inverse se produit spontanément : Browning et Gulbransen (1935) (3) d'une part, Murgatroyd et Yorke (1937) (6), d'autre part, ont vu qu'une souche de trypanosomes, en s'adaptant à son hôte, devenait plus sensible aux arsenicaux.

Enfin Goble et ses collaborateurs (1959) (14) après avoir étudié différentes lignées d'une même souche (soit de *T. brucei*, soit de *T. rhodesiense*) indiquent que des variations considérables de la résistance aux médicaments spécifiques peuvent exister d'une lignée à l'autre sans affaiblissement de la pathogénicité des lignées résistantes pour les petits rongeurs.

Résumé

1° Un clone de *Trypanosoma gambiense* « Eliane » sensible à la tryparsamide est soumis pendant 24 heures *in vivo* à une faible dose de ce médicament.

2° Dès le premier passage, quatre clones sont obtenus à partir du sang infecté d'une même souris. La résistance à la tryparsamide des différentes lignées obtenues est variable de l'une à l'autre, cependant que la virulence pour la souris ne varie pas.

3° L'arséno-résistance est renforcée à trois reprises par injection de tryparsamide à l'hôte et la sensibilité des trypanosomes à différents trypanocides est évaluée *in vivo* et *in vitro* pour la lignée sensible d'une part et, d'autre part, pour les lignées à résistance plus ou moins poussée.

4° La sensibilité à l'arsobal et au moranyl *in vivo* n'a pas varié ; la sensibilité à la lomidine a légèrement diminué *in vivo* et augmenté *in vitro* pour les lignées arséno-résistantes.

5° La lignée à plus forte arséno-résistance voit sa résistance à la tryparsamide retomber, en l'espace de 11 mois, de 65 à 18 mg./20 g.

6° L'apparition de la résistance, dans une population de *Trypanosoma gambiense* soumise à des doses croissantes de tryparsamide inoculée à l'hôte, résistance d'intensité et de persistance variables, peut être expliquée par différentes théories qui sont exposées.

7° Ces faits expérimentaux montrent la complexité des phénomènes d'apparition et de maintien de la résistance aux médicaments.

Laboratoire des Instituts Pasteur hors métropole.

Bibliographie

1. Yorke (W.), Adams (A.) and Murgatroyd (F.). — Studies in chemotherapy. I. A method for maintaining pathogenic trypanosomes alive *in vitro* at 37° C for 24 hours. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1929, **23**, 501-518.
2. Yorke (W.), Murgatroyd (F.) and Hawking (F.). — Studies in chemotherapy. VI. The production of resistant strains by exposure of trypanosomes to reduce tryparsamide *in vitro*. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1931, **25**, 521-544.
3. Browning (C. H.) and Gulbransen (R.). — Variation in chemotherapeutic susceptibility associated with change in virulence of a strain of *T. brucei*. *J. of Hyg. Camb.*, 1935, **35**, 180-184.
4. Launoy (L.), Prieur (M.) et Ancelot (A.). — Suite à l'étude d'une souche de *T. annamense* rendue résistante à la tryparsamide. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, **29**, 759-769.
5. Lourie (E.) and O'Connor (R.). — A study of *T. rhodesiense* relapse strains *in vitro*. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1937, **31**, 319-339.
6. Murgatroyd (F.) and Yorke (W.). — *a)* A study in chemotherapy. XIII. The changes observed in *T. brucei* during five years' maintenance in the laboratory. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1937, **31**, 145-163 ; *b)* Studies in chemotherapy. XIV. The stability of drug-resistance in trypanosomes. *Id.*, 165-172.
7. Launoy (L.). — Distinction par l'action des diamidines, entre la chimiorésistance naturelle présentée par *T. congolense* et la chimiorésistance acquise par *T. annamense*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1945, **38**, 37-41.
8. Rollo (I. M.) and Williamson (J.). — Acquired resistance to melarsen, tryparsamide and amidines in pathogenic trypanosomes after treatment with melarsen alone. *Nature*, 1951, **167**, 147-148.
9. Yudkin (J.). — Origin of acquired drug resistance in bacteria. *Nature*, 1953, **171**, 541-546.
10. Bryson (V.) and Szybalski (W.). — Microbial drug resistance. *Advance in Genetic*, 1955, **7**, 1-46.
11. Fromentin (H.). — Étude expérimentale de l'action de quelques trypanocides usuels. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 758-769.
12. Schnitzer (R.) and Grunberg (E.). — Drug resistance of microorganisms. Acad. Press Inc. Pub., N. Y., 1957, 395 p.
13. Soltys (M.). — Immunity in trypanosomiasis. III. Sensitivity of antibody-resistant strains to chemiotherapeutic drugs. *Paras.*, 1959, **49**, 143-152.
14. Goble (F. C.), Ferrel (B.) and Stieglitz (A. R.). — The virulence and susceptibility of certain strains of trypanosomes of the *brucei evansi* group maintained by syringe passage. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1959, **53**, 2, 189-202.

CONSERVATION EN SURVIE DES ŒUFS DE *S. MANSONI*

Par Jacqueline BÉNEX (*)

Dans un précédent travail, nous avions traité d'une méthode d'obtention d'un stock d'œufs par digestion enzymatique réalisée à l'aide de trypsine. Cette réserve ainsi constituée n'était intéressante que dans la mesure où il nous était possible de maintenir ces œufs en survie en gardant intacte la vitalité du miracidium tout en empêchant son éclosion.

Un certain nombre de travaux avait déjà traité de ce sujet mais les résultats correspondant à des impératifs différents restaient fragmentaires et d'interprétation difficile.

Tout dernièrement, E. Roman et L. Gouttebarge (1) préconisent l'addition de cyanure de potassium mais ce procédé, s'il maintient la forme des œufs, a l'inconvénient de détruire le miracidium.

Quelques données de survie ont été relevées pour les œufs de *S. mansoni*. Newsome (2) conserve des œufs à la glacière pendant 2 à 3 semaines. E. C. Faust et W. A. Hoffman (3) observent une survie d'œufs dans les selles pendant une semaine en amenant la température entre 7° et 10°, alors que la survie ne dépasse pas 2 à 3 jours à une température de 24° à 32°. C. L. Cridland (4), pour sa part, limite à 72 heures la viabilité des œufs de *S. mansoni*. J. F. Maldonado, A. Matienzo et J. C. Thillet (5) considèrent que le maximum de durée de vie est de 8 jours à la température des tropiques et dans des conditions optima tandis qu'au laboratoire la survie ne dépasse guère 4 jours. E. C. Faust (6) obtient des résultats tout à fait différents avec des œufs de *S. japonicum* auxquels il assigne une survie de 80 jours à 4°.

Devant une telle dispersion des résultats, nous avons essayé de faire le point et de déterminer une méthode qui permette la survie totale dans le temps le plus long.

Matériel et méthode.

Les expériences que nous entreprenons sont conduites sous deux aspects qui conditionnent la survie : le milieu dans lequel sont conservés les œufs et la température de conservation.

(*) Séance du 11 mai 1960.

Dans une première série d'expériences, nous avons essayé de maintenir en survie les œufs dans leur milieu naturel qui pourrait *a priori* sembler celui qui correspond le mieux à leurs besoins.

Un problème supplémentaire s'est alors posé, celui de l'empêchement de la prolifération microbienne qui est très intense lorsqu'il s'agit de tissus ou de selles dès que la température devient supérieure à 0°.

Il nous a fallu essayer quelques produits capables de maintenir un milieu convenable tout en conservant l'intégrité et la survie du miracidium inclus dans l'œuf.

A) *Pénicilline.* — Nous avons opéré avec des solutions contenant 500 U. O. par centimètre cube. Ainsi que Newsome *(loc. cit.)* l'avait déjà signalé, ces doses ne nuisent pas à la vitalité du miracidium ; toutefois, lorsque nous avons opéré avec des solutions isotoniques contenant soit des morceaux d'organes, soit des selles, la prolifération microbienne gênait par la suite la bonne conservation des œufs.

B) *Streptomycine.* — Devant de tels résultats, nous avons essayé d'adjoindre au milieu de la streptomycine à la dose de 1 mg au centimètre cube. Cette addition amène la mort du miracidium à l'intérieur de l'œuf dans un délai très rapide et quelle que soit la température.

C) *Sulfamides.* — Nous avons utilisé avec succès une solution à 0,8 0/0 de 1.162 F (paraaminophénylsulfamide) à raison de 1 cm^3, pour 25 cm^3, de suspension contenant les œufs.

D) *Merthiolate.* — Ce produit employé au 1/10.000 évite une prolifération importante de la flore microbienne mais amène la mort du miracidium.

Essai de conservation dans les milieux naturels.

Les fragments d'organes contenant des œufs, ou les selles, sont mis en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 10 0/00.

A) *Inclus dans les tissus.* — Nous avons effectué une série d'essais à des températures différentes :

— 25° . . .	mort presque immédiate
0° . . .	survie 24 heures
+ 4° . . .	survie 10 jours
+ 10° . . .	survie 2 à 3 jours

A partir de + 4°, nous avons été gênée par une très importante invasion microbienne qui commençait déjà à se manifester dès la température de 0°. L'addition de pénicilline et de sulfamides a très peu

ralenti ce processus ; cette prolifération microbienne nous semble préjudiciable à la bonne conservation des œufs qui sont déformés et attaqués. Les essais ont été effectués sur des portions de foies et des fragments d'intestins de souris infestées.

Nous n'avons pas poursuivi les essais à une température plus élevée, les colonies microbiennes devenant de plus en plus intenses.

B) *Dans les selles.* — Nous avons opéré avec une suspension au 1/2 de solution chlorurée, afin d'éviter une dessiccation qui est extrêmement préjudiciable à la survie des œufs :

— 25°	mort immédiate
0°	survie 18 à 36 heures
+ 4°	survie 6 à 7 jours
+ 10°	survie 2 jours

Là, encore, le gros problème a été l'intense prolifération microbienne qui envahissait tout notre milieu de conservation. Devant ces résultats et pour éliminer le plus possible la pollution au départ et supprimer les aliments que les tissus ou les selles amènent à la prolifération microbienne ; nous avons préféré utiliser des œufs séparés de leur milieu organique et nous avons utilisé un stock d'œufs obtenus par digestion enzymatique des tissus. Ces œufs furent mis en suspension dans divers liquides dont nous étudierons successivement la valeur.

Étude de la conservation en milieu artificiel.

A) *Solution de chlorure de sodium.* — Dans la note précédente traitant de la digestion (7), nous nous étions déjà penchée sur le problème des solutions salines susceptibles de permettre la survie des œufs tout en gardant l'intégrité du miracidium. La concentration optima était comprise entre 10 et 14 0/00 de ClNa en solution dans l'eau. Nous utiliserons une solution à 10 0/00 :

— 25°.	mort immédiate
0°.	survie 5 à 6 jours
+ 4°.	survie 30 à 35 jours
+ 12°.	survie 6 jours
+ 25°.	survie 3 jours

Dans ces deux derniers cas, il fut nécessaire d'ajouter des sulfamides au milieu.

B) *Solutions de glucose.* — Nous opérons avec une solution à 70 g. par litre, donc correspondant à pression osmotique à peu près égale à celle de notre solution chlorurée :

— 25°.	mort immédiate
0°.	survie 4 jours
+ 4°.	survie 15 à 17 jours
+ 10°.	survie 3 jours
+ 25°.	survie 2 à 3 jours

C) *Solution de polyvidone (Subtosan).* — Dans le but de réaliser une solution où les échanges seraient réduits entre le milieu extérieur et le miracidium inclus dans l'œuf, nous avons utilisé une solution de polyvidone à 7 0/0 obtenue à l'aide d'une solution concentrée du commerce (subtosan 25 0/0) :

— 25°	mort immédiate
0°	survie 5 jours
+ 4°	survie 30 jours
+ 12°	survie 6 jours
+ 25°	survie 3 jours

D) *Solutions additionnées de glycérol.* — Afin d'essayer d'accroître la résistance aux basses températures, nous avons tenté d'additionner nos milieux de glycérol à une concentration de 10 0/0. Nous avons donc utilisé une solution de chlorure de sodium à 10 0/00 et une solution de glucose à 70 0/00 auxquelles nous avons ajouté 10 0/0 de glycérol. Les œufs furent maintenus dans ces solutions une demi-heure à la température du laboratoire, afin de permettre l'imprégnation du glycérol dans les œufs avant de les porter à basse température :

— 25° . . .	mort immédiate
0° . . .	mort en 1 heure
+ 4° . . .	mort en quelques heures

Cette méthode est donc à rejeter car le miracidium semble très sensible au glycérol qui semble, d'autre part, modifier très fortement la perméabilité de la coque.

Nous résumons dans un tableau les différents résultats donnés ci-dessus.

Tableau I

Temps de survie des œufs de S. mansoni.

T°	Œufs + tissu	Œufs + selles	ClNa à 10 o/oo	Glucose à 70 o/oo	Subtosan à 7 o/o	+ glycérol
— 25	o	o	o	o	o	o
o	24 heures	18 à 36 heures	5 à 6 jours	4 jours	5 jours	1 heure
+ 4	10 jours	6-7 jours	30-35 jours	15-17 jours	30 jours	Quelques heures
+ 12	2 à 3 jours	2 jours	6 jours	3 jours	6 jours	Quelques heures
+ 25	1 jour	1 jour	3 jours	2 à 3 jours	3 jours	o

Conclusions

Il convient tout d'abord, en conclusion, de noter la très grande fragilité des œufs de *S. mansoni* en regard des œufs des autres schistosomes (*S. haematobium*, en particulier) pour lesquels une durée de survie bien supérieure a pu être observée.

En ce qui concerne la survie des œufs de *S. mansoni* selon la température, la température optima est celle de + 4° à l'obscurité, les températures inférieures ou supérieures restreignant considérablement la durée de survie.

En ce qui concerne le milieu de conservation : le stockage à partir des selles ou des tissus paraît à rejeter en raison de la faible durée de viabilité des œufs conservés *in situ*.

Les solutions additionnées de glycérol ont, de leur côté, donné des résultats presque absolument négatifs.

Les meilleurs résultats sont obtenus à partir de deux solutions bien différentes : solution de ClNa à 10 o/oo et solution de subtosan à 7 o/o pour lesquelles une durée de survie presque identique a pu être observée (30 à 35 jours).

Institut Pasteur. Service de Parasitologie.

Bibliographie

(1) Roman (E.) et Gouttebarge (L.). — Un procédé de conservation des œufs de *Bilharzia haematobia* (Trématodes digénétiques). *Cahiers des Naturalistes (Bull. des Naturalistes parisiens)*, 1959, n. s. **15**, 117.

(2) Newsome. — Storage of live schistosome eggs. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1957, **51**, 299.
(3) Faust (E. C.) et Hoffman (W. A.). — Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto-Rico. III. Biological studies. I. The extra mammalian phases of the life cycle. *Puerto-Rico. J. Publ. Health and trop. Med.*, 1935, **10**, 1.
(4) Cridland (C. L.). — Viability of ova of *S. mansoni*. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1954, **48**, 541.
(5) Maldonado (J. F.), Matienzo (A.) et Thillet (J. C.). — Biological studies on the miracidium of *S. mansoni*. Behaviour of the unhatched miracidium in undiluted stools under diverse environmental conditions.
(6) Faust (E. C.). — The effects of cold temperatures on the eggs of *S. japonicum*. *J. Parasitology*, 1947, **33**, 134.
(7) Benex (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 309.

UNE ESPÈCE NOUVELLE D'ANOPHÈLE DU GOLFE D'ADEN *ANOPHELES (MYZOMYIA) AZANIAE* (DIPTERA, CULICIDAE)

NOTES MORPHOLOGIQUES, SYSTÉMATIQUES ET ÉCOLOGIQUES

Par H. BAILLY-CHOUMARA (*)

Cette espèce nouvelle d'Anophèle a été signalée pour la première fois dans le « Quinquennial (1951-1955) Report on the Aden Protectorate Health Service » : les larves avaient été découvertes par le Docteur N. L. Corkill le long de la côte de l'Hadramaut (Protectorat Oriental d'Aden) dans différents types de gîtes dont la caractéristique commune était de contenir une eau saumâtre. Les adultes ont été obtenus d'élevage par M. T. Gillies en 1957 à partir de larves capturées près de Mukalla.

Les larves ont été retrouvées en 1958-1959 en trois localités du Protectorat britannique du Somaliland, en particulier dans les eaux d'une source thermale saline.

Malgré des recherches répétées, aucun adulte n'a pu être capturé dans la nature. La description morphologique suivante repose sur les différents stades (larve, nymphe et imagos) provenant du Somaliland.

Le nom d'*Anopheles azaniae* est proposé, en référence à Azania, ancienne appellation du Nord-Est de l'Afrique.

L'holotype (mâle n° 198 HBC), l'allotype (femelle n° 207 HBC),

(*) Séance du 8 juin 1960.

les paratypes (larve nº 198 HBC et nymphe nº 198 HBC) sont conservés à l'Institut d'Enseignement de Recherches Tropicales de Bondy (Seine) ainsi qu'une partie du matériel d'étude. Des paratypes et le reste du matériel d'étude sont répartis entre le Malaria Institute d'Amani (Tanganyika), l'Institut Pasteur de Paris et le Bristish Museum de Londres.

Anopheles (Myzomyia) azaniae n. sp.

Femelle

La description donnée ci-dessous est celle de l'allotype (nº 207 HBC). En outre 27 femelles rapportées à l'espèce ont été examinées.

Taille. — Petite, par rapport aux anophèles de la région éthiopienne. Longueur de l'aile : 2 mm. 5. *Teinte* générale : uniformément claire, testacée.

Tête. — *Houppe frontale* réduite à quelques soies jaunâtres.

Écailles du vertex et de l'occiput étroites, de teinte ocre. Quelques soies orbitaires noires. Antennes à tori chauves.

Palpes lisses, de teinte uniforme brun clair, sans bande blanche. Sur certains spécimens, l'extrémité distale a un reflet plus pâle, mais est toujours dépourvue d'écailles blanches ou jaunes. *Proboscis* de la même teinte que le palpe, avec les labelles un peu plus pâles.

Thorax. — Téguments testacés, garnis de fines soies dressées dorées. Pas d'écailles. Les pleures ont parfois un reflet verdâtre.

Haltères : Massue et pédicule de teinte claire.

Pattes. — De teinte ocre, uniforme, avec des reflets plus pâles aux articulations.

Aile (fig. 3). — D'une teinte générale claire ; sur les exemplaires « frottés », il y a peu de contraste entre les zones pâles aux écailles d'un blanc jaunâtre et les zones sombres aux écailles brun clair. Les écailles alaires sont étroites et peu denses. La principale ornementation est formée par trois taches pâles sur le bord antérieur de l'aile et une à l'apex. Ces taches intéressent la costa, la sous-costa et la première longitudinale.

Fig. 1.

Larve :

A = Fronto-clypeus ; B = Soies thoraciques submédianes ; C = Soie palmée thoracique ; D = Soies propleurales ; E = Soies mésopleurales ; F = Soies métapleurales ; G = Plaques tergales abdominales ; H = Soie palmée abdominale ; I = Peigne du segment VIII ; J = Soie de la selle.

Nymphe :

K = Épine A. des segments abdominaux IV et V ; L = Trompette respiratoire ; M = Palette natatoire.

Fig. 1.

Généralement leur largeur est à peu près égale à celle des taches sombres intermédiaires. Le quart basal de la costa est entièrement sombre, la frange alaire, également. Sur les spécimens en bon état, on distingue une tache

Fig. 2.

Adulte :

N = Épines parabasales du coxite mâle ; O = Phallosome ; P = Harpagone ; Q = Armature pharyngienne de la femelle.

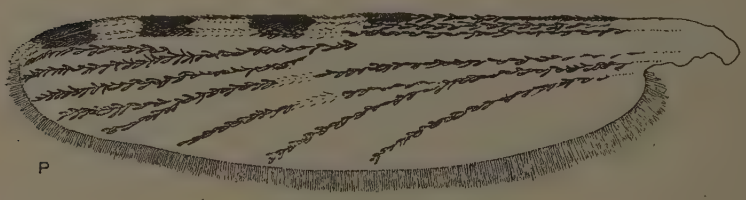


Fig. 3.

pâle peu marquée, dans la région des nervures transverses et à la fourche de la 4e nervure.

Abdomen : Sans touffes latérales d'écailles, mais pourvu de nombreuses soies fines et longues.

Armature pharyngée (fig. 2, Q) comprend une double rangée de dents modifiées en cônes et en bâtonnets qui n'ont qu'une seule rangée d'épines.

Male

La description est basée sur l'examen de l'holotype ; 16 paratypes ont été comparés.

L'aspect général est le même que celui de la femelle.

Palpes de teinte uniforme depuis la base jusqu'à l'extrémité.

Genitalia : Coxite (fig. 2, N) orné de 5 épines parabasales. *Harpagone* (fig. 2, P) : massue légèrement bilobée dans sa partie terminale qui est infléchie en dedans. Soie apicale : assez forte, nettement plus longue que la massue. Soie accessoire interne, plus fine que l'apicale ; aussi longue ou légèrement plus longue que la massue. *Phallosome* (fig. 2, O) : avec 7 paires de folioles dont l'un des bords est denticulé.

Nymphe
(fig. 1, K à M)

La description est basée sur l'examen de la nymphe correspondant à l'holotype et de 20 autres spécimens.

Soie A : Segment VIII : D'une longueur totale égale aux 2/3 de la longueur du segment. Le tronc est épais et porte des ramifications sur toute sa longueur, soit une dizaine de branches simples suivant la direction du tronc. Segments VII, VI et V : épine simple, curviligne, effilée ; peu chitinisée, d'une longueur égale aux 3/5 de la longueur du segment.

Segment IV (fig. K) : Raccourcissement brusque et très marqué de la soie A, qui prend l'aspect d'une épine courte et trapue. Sa longueur est égale à environ 1/6 de la soie homologue du segment V. Le raccourcissement se poursuit insensiblement sur les segments suivants.

Soie B : Segments VII, VI et V : Soie fine, ramifiée dès sa base. Elle donne en tout 7 à 8 branches fines qui suivent la direction du tronc. La longueur totale est égale aux 3/4 de la longueur du segment. Ensuite la soie, toujours ramifiée, se raccourcit nettement. Sa longueur ne dépasse pas la moitié de la longueur du segment IV et 1/5 du segment III.

Soie C : Segments VII et VI : Simple, forte à sa base et s'effilant progressivement ; très longue, atteignant 1 fois 1/4 la longueur du segment. *Segments V, IV, III, II :* Cette soie est ramifiée en une dizaine de branches fines, partant de la base ; la longueur totale est égale à environ la moitié du segment. *Variations de la soie C* (spécimen nº 192 HBC) : Segment VII, la soie est simple d'un côté (normal) et bifide de l'autre. *Segment VI*, la soie est simple d'un côté (normal) et divisée en quatre branches de l'autre.

Soie D : Segment VI : Divisée en 6 ou 7 branches fines dès sa base.

Trompette respiratoire (fig. L) de taille moyenne, ne présente aucune particularité. L'ouverture du méat commence au 1/3 basal.

Palette natatoire (fig. M) : Triangulaire, la partie distale étant la plus élargie (indice 1,4). *Frange :* n'existe pas sur les 2/5 basaux du bord externe, elle commence alors par des épines peu chitinisées ; elles sont ensuite rem-

placées insensiblement par des soies espacées qui disparaissent au niveau de la soie apicale.

Soie apicale : Forte, longue et souple, souvent en forme de crochet.

Soie accessoire : Divisée à partir de sa base en 5 branches fines.

Larve
(fig. 1, A à J)

La description est basée sur l'examen de la larve de l'holotype et de 56 autres spécimens.

Tête (Fronto-clypeus, fig. A). — *Soies clypéales internes :* Écartées, longues, simples, effilées. *Soies clypéales externes :* Simples, d'une longueur égale aux 2/3 de celle des soies clypéales internes.

Soies frontales : Branchues. *Soies post-frontales :* Simples ou bifides.

Mentum : Haut et étroit, formé d'une dent centrale entourée de 3 fortes dents latérales. *Antennes :* à spicules petits et épars.

Thorax. — *Soies submédianes* (fig. B) : Interne, petite, à tubercule très peu développé, non chitinisé, nettement séparé de celui de la soie centrale. *Centrale :* De taille moyenne, divisée en une dizaine de branches. *Externe :* Simple.

Soies pleurales : Propleurales (fig. D) : 2 longues soies simples avec une épine basale normalement développée. *Mésopleurales* (fig. E) : 1 soie simple, 1 soie branchue dont les 5 ou 6 branches sont réparties le long du tronc. Épine basale moyenne. *Métapleurales* (fig. F) : 1 soie simple, 1 soie branchue analogue à celle du groupe mésopleural. Épine basale moyenne.

Soie palmée thoracique (fig. C) : Développée, formée d'une dizaine de feuillets lancéolés, non épaulés.

Plaque tergale thoracique : Présente dans 1/3 des cas environ, elle est bilobée, en forme d'ailes de papillon.

Abdomen. — *Plaque tergale principale* (fig. G) : Ovalaire ou légèrement réniforme, sa largeur va des 2/3 aux 3/4 de la distance séparant la base des soies palmées. *Plaque tergale accessoire :* Une seule, petite, ovalaire, qui manque parfois. *Soies palmées abdominales* (fig. H). Elles sont bien développées du segment III au segment VII, formées d'une quinzaine de folioles à épaulement bien marqué et à long filament, d'une longueur égale ou supérieure à la moitié de celle de la foliole. *Peigne du VIII^e segment* (fig. 1) : Formé de 8 à 9 dents subégales spiculées dans leur partie basale. *Soie de la selle* (fig. J) : Simple.

Position systématique. Discussion

Les caractères morphologiques d'*Anopheles azaniae* permettent de le classer dans le groupe *Myzomyia*, série B : Coxite mâle orné de 5 épines parabasales ; pharynx femelle porteur de dents différenciées en cônes et bâtonnets n'ayant qu'une seule rangée d'épines ;

groupe de soies mésopleurales de la larve formé d'une soie simple et d'une soie branchue.

La larve, avec sa soie thoracique submédiane interne petite, montée sur un tubercule peu développé et non chitinisé, ses groupes de soies mésopleural et métapleural formés chacun d'une soie simple et d'une soie branchue, ses plaques abdominales larges, ses soies palmées à longs filaments, ne peut être confondue avec aucune autre.

L'utilisation de la clef des larves d'Anophèles de la région éthiopienne (cf. B. DE MEILLON) amène au diagnostic d'*A. macmahoni* Evans (si l'on considère que la largeur de la plaque tergale est égale aux 2/3 de la distance séparant la base des soies palmées) et d'*A. rhodesiensis* Theobald (si elle atteint les 3/4). Or il est facile d'éliminer ces deux espèces sur le seul examen de leurs soies thoraciques submédianes internes qui sont bien développées et de l'antenne dont les spicules sont normalement dispersés.

Par contre le diagnostic de l'imago est beaucoup plus difficile : la clef de B. DE MEILLON amène au diagnostic d'*A. dthali* Patton et *A. rhodesiensis* Theobald qui sont tous deux des espèces courantes de la région. *A. rhodesiensis* se reconnaîtra aux écailles larges du vertex, blanches au centre et noires latéralement ; *A. dthali*, à la présence d'anneaux pâles sur les palpes. Mais nous avons pu constater en examinant les spécimens frottés d'*A. dthali* que les bandes pâles des palpes n'étaient plus visibles, ce qui rend le diagnostic difficile. Nous avons résumé dans le tableau suivant les caractères différentiels de ces deux espèces à l'état imaginal :

	A. azaniae	*A. dthali*
Taille	petite.	Plus grande.
Long. aile	2 mm. 5.	3 à 3 mm. 5.
Palpes ♀	Sans bandes	Avec 3 bandes pâles.
Genitalia mâles : Soie apicale de l'harpago	Nettement plus longue que la massue.	Aussi longue que la massue.
Soie accessoire interne	Aussi longue que la massue.	Plus courte que la massue.

Nymphe : elle se distingue essentiellement de la nymphe d'*A. dthali* par la moindre chitinisation des soies et par la plus grande brièveté de l'épine A sur le segment IV ; chez *A. dthali* :

$$\frac{\text{longueur soie A IV}}{\text{longueur soie A V}} = \frac{1}{2};$$

chez *A. azaniae :*

$$\frac{\text{longueur soie A IV}}{\text{longueur soie A V}} = \frac{1}{6}.$$

A propos de la clef des nymphes de B. de Meillon, M. T. Gillies a remarqué que l'un des caractères de la clef ne s'applique pas aux spécimens d'*A. dthali* de la région d'Aden ; fait qui a été confirmé par l'examen d'exuvies nymphales provenant de Somaliland et de Somalia (matériel récolté par les Docteurs Maffi et Choumara). Dans tous ces cas, la frange du bord externe n'atteint pas la base de la palette, mais s'arrête au niveau du tiers basal.

Enfin, nous devons évoquer l'existence d'une espèce méditerranéenne du sud-ouest de l'Iran et de l'Irak, *A. apoci* Marsh, dont la larve et l'adulte sont très proches morphologiquement d'*A. dthali*.

Écologie

Les gîtes larvaires sont caractérisés en général par la forte concentration saline. Nous nous étendrons plus longuement sur la description d'un gîte assez particulier que nous avons visité au Somaliland.

La source thermale de Bihen-Gaha (10°25 N, 45°39 E) est située dans le district de Burao, à 60 km. à l'ouest de Berbera, ancienne capitale du Protectorat, et à 30 km. à vol d'oiseau de la mer (altitude 100 m.), au milieu d'une région désertique rocailleuse et caillouteuse couverte d'épineux. Autour de l'émergence de la source se constitue une oasis avec de grands arbres, au milieu d'une sorte de cirque formée d'éboulis de rochers. L'endroit est inhabité mais le passage de nomades somalis est fréquent, car c'est une des rares sources de la région, dont l'eau, de plus, a la réputation d'avoir une action bénéfique sur la santé des chameaux.

L'aire de capture des sources est formée par des grès crétacés nubiens qui recouvrent un socle de quartz et de granit. La température élevée de l'eau a été attribuée à la présence de laves non refroidies dans la profondeur.

Ces eaux contiennent une forte proportion de sulfate et de chlorure de chaux comme le prouvent les chiffres résultant des analyses faites par le Service de l'Agriculture : chlorure de calcium : 78 mg. 7 par litre. Sulfate de calcium : 120 mg. par litre. Carbonates : 0 mg. 2 par litre. Bicarbonates : 6 mg. 1 par litre. Degré hydrotimétrique : temporaire 5, permanent 105, total 110. Titre alcalimétrique : néant. Extrait sec : 2,5 0/00, pH : 8.

Il n'y a pas de SH_2 à l'émergence ; mais on en perçoit une nette odeur le long du cours, en particulier à l'endroit où vivent les larves. Ces émanations sont probablement dues à la putréfaction des excreta animaux, très abondants dans l'eau.

L'eau jaillit de terre, dans une sorte de vasque où sa température est de 57° C ; il n'y a alors aucune trace de vie animale ni végétale.

Mais après quelques dizaines de mètres, le lit du cours d'eau s'élargit, permettant de se refroidir ; aussi la végétation apparaît-elle progressivement le long des berges et dans le courant ; en particulier les algues filamenteuses vertes et rouges sont abondantes dans les endroits riches en déjections de chameaux.

On trouve des larves d'anophèles dans l'eau dont la température est descendue à 32°. Certains gîtes sont ombragés par de hauts arbres dont les feuilles mortes encombrent le fil de l'eau, car le courant est assez lent. Les larves d'*A. azaniae* sont cachées sous les feuilles associées à des larves d'*A. dthali* et *A. macmahoni*, dans une eau claire, à fond limoneux.

Plus loin, les grands arbres disparaissent ; les bords du ruisseau, piétinés par le bétail, sont marégaceux et encombrés de joncs et de petits palmiers raphias ; on trouve *A. azaniae* dans l'eau courante ensoleillée, au milieu des algues filamenteuses vertes et rouges, en gîtes purs.

A Gehri (10°24 N, 44°37 E) et Heiro (10°24 N, 44°49 E), autres localités du Somaliland, les gîtes larvaires étaient constitués par des puits somalis classiques de quelques mètres de profondeur, creusés dans le sable, contenant une eau fraîche et qui nous a paru douce au goût, malgré la proximité de la mer (20 m. à Heiro). A Gehri, les larves étaient associés à *Culex laticinctus* Edwards.

De l'autre côté du golfe d'Aden, les larves d'*A. azaniae* ont été capturées dans plusieurs endroits de la côte de l'Hadramaut (Protectorat oriental d'Aden) entre Mukalla (14°30 N, 49°06 E) et Ash Shir (14°42 N, 49°36 E), région où cette espèce nouvelle a été découverte pour la première fois.

Dans une lagune d'eau saumâtre, couverte d'algues, de *Typha* et avec une abondante végétation aquatique submergée, nous avons récolté des larves d'*A. azaniae* associées à *A. dthali*.

A Hami, c'est dans une citerne d'eau destinée à l'irrigation qu'elles ont été retrouvées.

Enfin, dans une marelle située en plein soleil, sans aucune végétation protectrice, et dont les bords étaient couverts d'une croûte de sel, les larves d'*A. azaniae* frétillaient dans une eau dont la température atteignait 40° C. C'est dire la faculté d'adaptation de cette espèce aux conditions physico-chimiques extérieures.

La biologie imaginale n'est pas connue, puisqu'aucun adulte n'a pu être capturé dans la nature. Nous pouvons cependant noter que durant 2 semaines passées près du gîte de Bihen-Gaha, aucune piqûre sur l'homme n'a été enregistrée, alors que les *Culex tritaeniorhynchus* Giles étaient très agressifs. D'autre part, si les refuges extérieurs abondaient au Somaliland, végétation ou paroi des puits, il n'en est pas de même sur la côte de l'Hadramaut où ils étaient

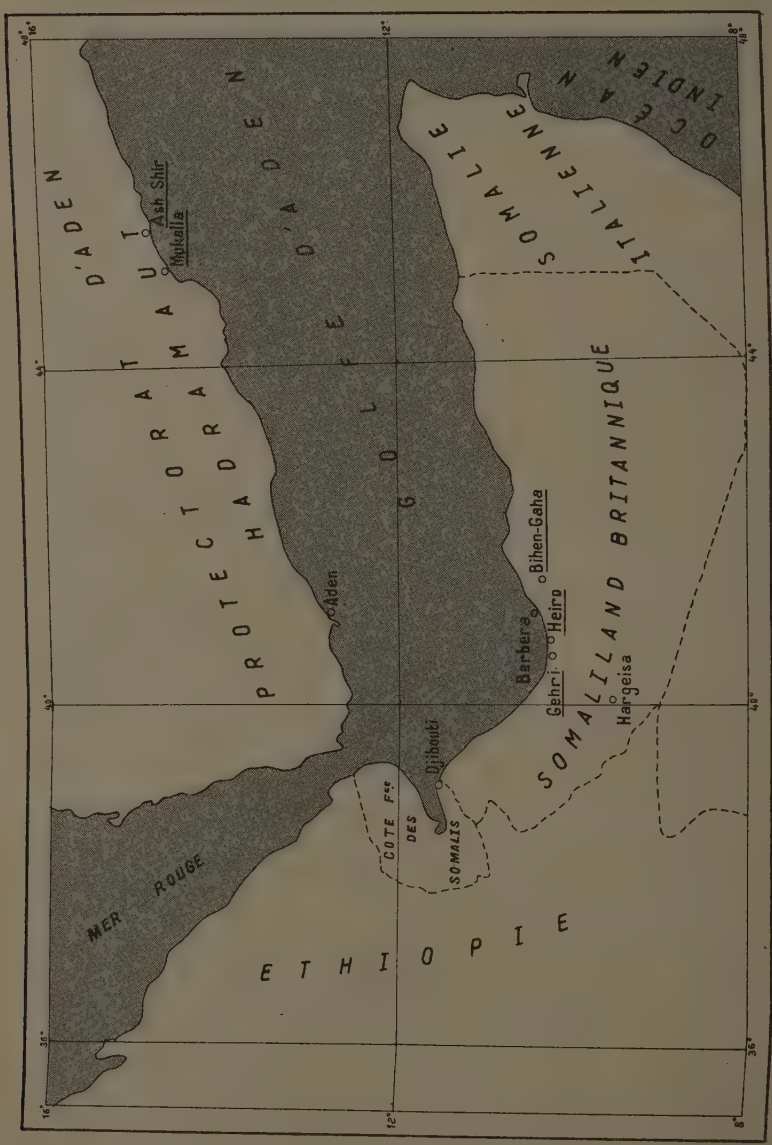


Fig. 4. — Carte du golfe d'Aden.

représentés seulement par de petites anfractuosités de rochers ou des trous de crabes.

En conclusion, *A. azaniae* semble une espèce nouvelle d'Anophelini, intéressante par sa biologie et sa répartition géographique. Étant donné qu'elle a été trouvée de part et d'autre du golfe d'Aden, dans une zone zoogéographique de transition, il faut espérer que de nouveaux points de capture viendront préciser s'il s'agit d'une espèce de répartition éthiopienne ou paléarctique. D'autre part, la biologie des adultes, inconnue, et celle des larves caractérisée par une grande tolérance saline méritent d'être approfondies.

Résumé

Une espèce nouvelle d'Anophèle, *Anopheles azaniae*, du groupe *Myzomyia*, série B, a été trouvée sur la côte du Protectorat oriental d'Aden et dans le Protectorat britannique du Somaliland.

La description est basée sur l'examen de plusieurs larves, nymphes et adultes obtenus d'élevage.

Quelques détails sont donnés sur la biologie larvaire ; celle des adultes est inconnue.

Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.
Institut d'Études Centrafricaines
et Institut Pasteur de Brazzaville.

Remerciements :

Toute notre reconnaissance va à :

M. le Docteur M. T. Gillies qui nous a conseillé dans l'élaboration de ce travail et a mis ses spécimens à notre disposition.

M. le Directeur des Services médicaux du Somaliland Protectorate.

M. le Directeur du Service de Santé du Protectorat d'Aden, l'équipe O. M. S. de Lutte antipaludique du Somaliland, qui nous ont fourni les moyens d'investigation et le matériel de travail.

MM. les Directeurs du Service des Ressources naturelles et du Service de Géologie du Somaliland qui ont mis à notre disposition le résultat de leurs enquêtes.

Bibliographie

Evans (A. M.). — Mosquitoes of the Ethiopian Region. II. Anophelini. British Museum, 1938.

MacFayden (W. A.). — Water supply and geology of parts of British Somaliland, 1951.

Meillon (B. de). — The Anophelini of the ethiopian geographical region. South African Institute for Medical Research, 1947.
Quinquennial Report (1951-1955) on the Aden Protectorate Health Service.
W. H. O. — Malaria Survey and control project Somaliland /3. *Second evaluation and 4th quarterly report*, déc.-mars 1959.

VALIDITÉ DES SOUS-ESPÈCES *GLOSSINA FUSCA FUSCA* WALKER, 1879 ET *GLOSSINA FUSCA CONGOLENSIS* NEWSTEAD ET EVANS, 1921. DIPTERA, MUSCIDAE

Par R. LE BERRE et J. ITARD (*)

Newstead et Evans, en 1921, à partir d'exemplaires capturés dans les districts de Katompe et du Lomami (Congo Belge), ont décrit une variété nouvelle de *Glossina fusca* Walker, 1879 : *Glossina fusca congolensis.*

Zumpt (1936, p. 29-31) emploie le premier le terme de sous-espèce et donne une répartition géographique de *Glossina fusca fusca* et de *Glossina fusca congolensis.*

Vaucel, en 1943, signale *fusca congolensis* au Cameroun.

Maillot (1953), dans sa « Répartition des glossines en Afrique Équatoriale française », écrit : « Par l'examen des signums les femelles sont identifiables à la seule variété *fusca congolensis*, par l'examen des harpes les mâles peuvent être identifiés soit à *Glossina fusca fusca*, soit à *Glossina fusca congolensis*, certains exemplaires mâles paraissant intermédiaires entre ces deux variétés. »

Henrard en 1951 et Evans en 1953, signalent également *Glossina fusca congolensis* au Congo-Oubangui et au Katanga.

Rageau et Adam (1953), par contre, n'ont trouvé au Cameroun que *Glossina fusca fusca.*

Dans une publication récente, Nash et Jordan (1959) n'admettent pas la validité de *Gl. fusca congolensis.* Ayant trouvé des exemplaires dont les génitalia mâles et les signums sont intermédiaires entre ceux décrits pour cette sous-espèce et ceux de *Gl. fusca fusca*, ils considèrent que *Gl. fusca congolensis* ne représente qu'un des extrêmes de la variation de *Gl. fusca* Walker.

Tous ces auteurs semblent s'être basés, pour différencier *Gl. fusca fusca* et *Gl. fusca congolensis*, sur la morphologie (forme des harpes

(*) Séance du 8 juin 1960.

et longueurs relatives de celles-ci chez le mâle, forme et dessin du signum chez la femelle).

Par contre, Barros Machado (1959), se base sur les dimensions de l'appareil phallique et la répartition géographique et distingue deux sous-espèces, l'une, macrophallique occupant le massif éburnéo-libérien, l'autre microphallique occupant la région gabonaise-congolaise. Pour lui, la différenciation ne repose pas sur la morphologie, mais sur la taille de l'appareil génital, qui « révèle une différence nette entre les populations du Libéria et de la Côte-d'Ivoire d'une part, et celles du Nigeria, Cameroun et Congo Belge d'autre part ».

Ces deux dernières publications, parues presque en même temps, et dont les auteurs respectifs n'ont pas eu connaissance, sont contradictoires et font rebondir le débat. Nous avons donc entrepris, à partir du matériel que nous avions à notre disposition, et en utilisant les méthodes biométriques une étude comparative et statistique des dimensions du signum de femelles appartenant aux deux groupes géographiques cités par Barros Machado.

Origine du matériel utilisé (*)

Le matériel que nous avions à notre disposition provient :

A. — Pour le massif éburnéo-libérien de :

a) District de Gagnoa, République de Côte-d'Ivoire, 200 km. N.-O. d'Abidjan, 11 exemplaires.

b) District de Daloa, République de Côte-d'Ivoire, 300 km. N.-O. d'Abidjan, 12 exemplaires.

c) District de M'Bayakro, République de Côte-d'Ivoire, 250 km. N. d'Abidjan, 1 exemplaire.

d) District de N'Zérékoré, République de Guinée, 1 exemplaire.

B. — Pour le massif gabonais-congolais, 18 exemplaires provenant du Cameroun et de la République Centre-Africaine, dont nous avons dressé la répartition sur la figure 1.

Les exemplaires des deux groupes appartiennent à la collection du laboratoire d'entomologie médicale de l'Institut Pasteur de Paris (laboratoire P. Grenier).

(*) Nous remercions MM. Rickenbach, entomologiste médical et vétérinaire, O. R. S. T. O. M. et Finelle, entomologiste-vétérinaire de l'I. E. M. V. P. T. pour les préparations qu'ils nous ont obligeamment confiées.

Nous adressons également nos plus vifs remerciements à M. le docteur Grenier, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris, pour les conseils qu'il nous a prodigués tout au long de ce travail.

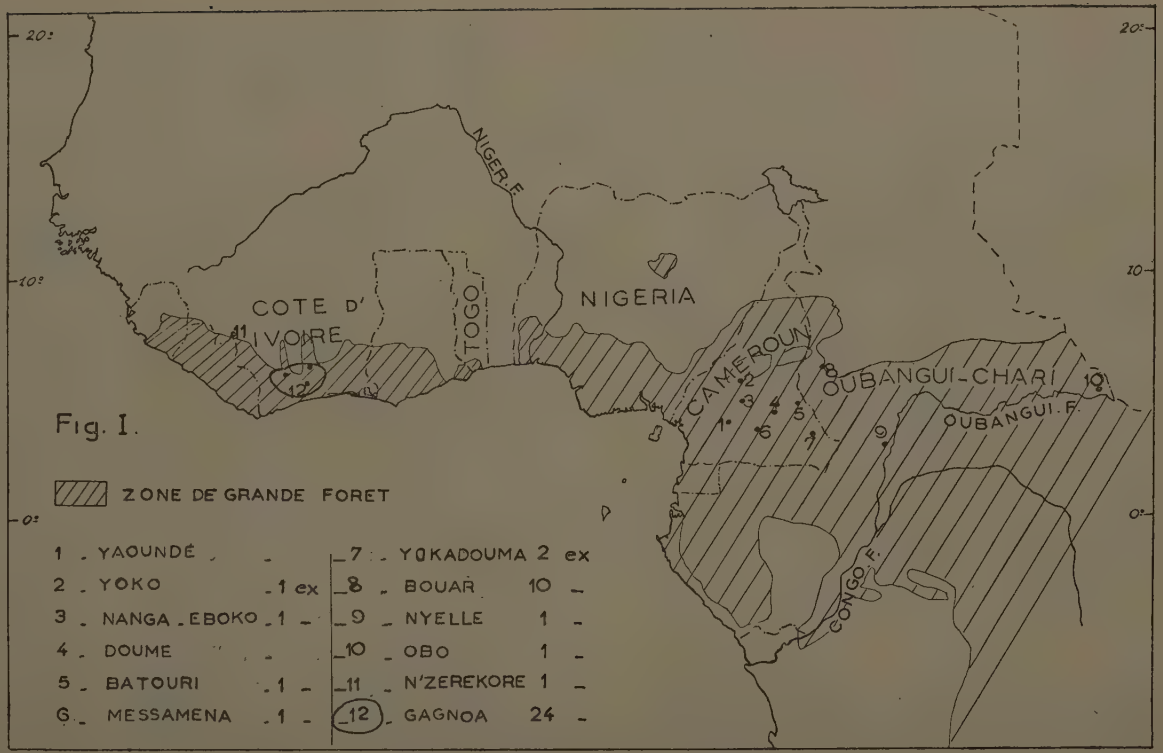


Fig. 1. — Distribution des exemplaires examinés.

Nous n'avons utilisé pour cette étude préliminaire que les signums des femelles (*). Cette pièce est en effet d'un montage facile et, en raison de sa forme, peu sujette à variations. Nous n'avons pris en considération que la largeur de ces signums (L_1 et L_2, fig. 2), cette dimension pouvant être mesurée avec précision. Les mensurations ont été effectuées au micromètre oculaire, le rapport :

$$\frac{\text{mesure réelle en millimètres}}{\text{mesure en unités micromètres}}$$

étant égal à 0,095.

Étude biométrique

Le nombre restreint d'exemplaires étudiés est dû à la rareté des captures de Glossines du groupe *fusca*.

Les exemplaires ont été répartis en deux groupes :

Groupe A : Exemplaires provenant de Côte-d'Ivoire et de Guinée.

Groupe B : Exemplaires provenant du Cameroun et de la République Centre-Africaine.

La méthode utilisée pour ces calculs est la méthode par comparaison de deux moyennes (Lamotte, 1957, p. 79-85). Le nombre d'exemplaires de chaque groupe étant inférieur à 30, nous avons utilisé cette méthode appliquée au cas des petits échantillons. Les mensurations obtenues sont indiquées dans le tableau I.

Nous avons ainsi :

Moyenne des largeurs des signums du groupe A :

$$m_1 = \frac{165,7}{25} = 6,628.$$

Moyenne des largeurs des signums du groupe B :

$$m_2 = \frac{91,4}{18} = 5,077.$$

Cette différence entre les deux groupes doit-elle être attribuée à de simples écarts fortuits, ou le groupe B doit-il être considéré comme différent du groupe A ?

(*) Nous nous proposons, dans un travail ultérieur, d'effectuer la même étude sur l'appareil génital mâle. Les exemplaires que nous avions à notre disposition n'étaient pas en nombre suffisant pour entreprendre une étude statistique immédiate et n'étaient pas montés de façon uniforme, ce qui excluait la possibilité de mensurations précises.

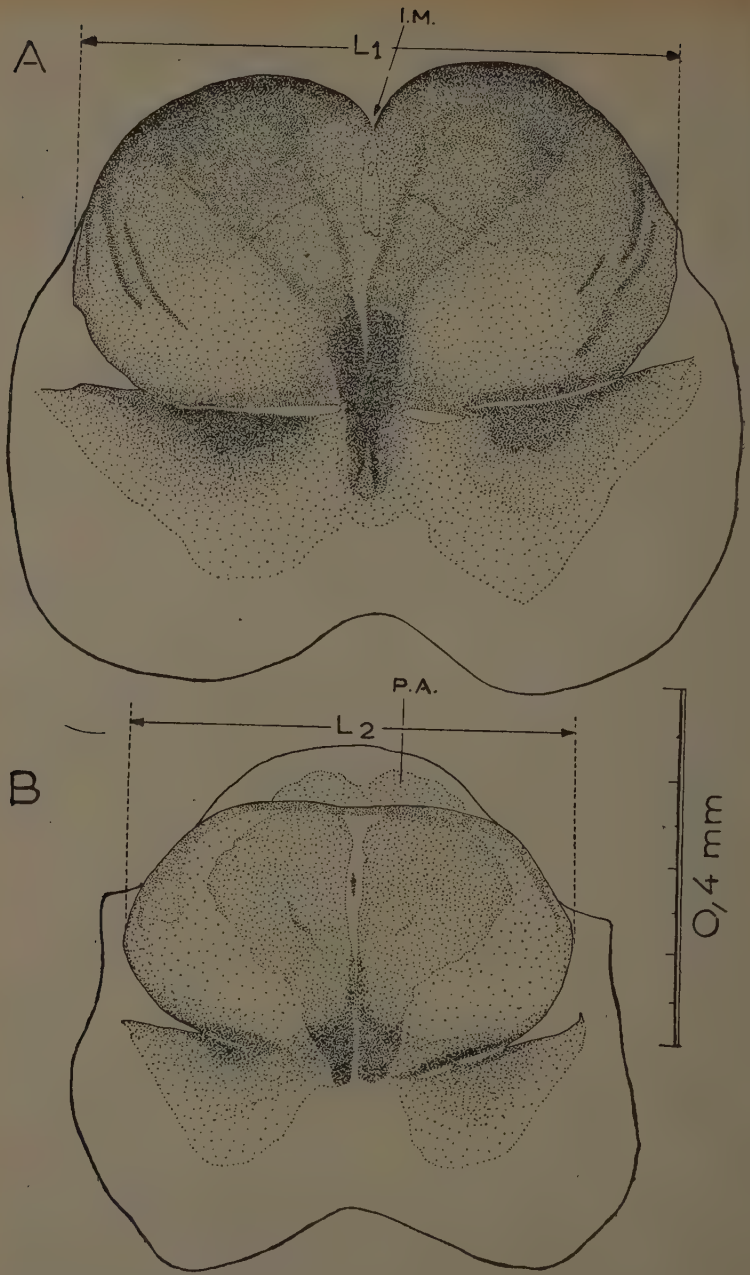


Fig. 2. — Signums de A : *Glossina fusca fusca* Walker; B : *Glossina fusca congolensis* Newst. et Evans (échelle commune).
I. M. : Indentation médiane ; P. A. : Plaque antérieure.

Pour résoudre ce problème, nous avons complété le tableau des mensurations par deux colonnes renfermant les carrés des diverses valeurs de la variable, et nous avons calculé les variances des mensurations de chaque groupe (tableau I) :

TABLEAU I

Largeur des signums		Carrés des largeurs	
Groupe A	Groupe B	Groupe A	Groupe B
6,0	4,5	36,00	20,25
6,1	4,6	37,21	21,16
6,2	4,6	38,44	21,16
6,2	4,7	38,44	22,09
6,2	4,8	38,44	23,04
6,3	5,0	39,69	25,00
6,3	5,0	39,69	25,00
6,3	5,0	39,69	25,00
6,4	5,1	40,96	26,01
6,5	5,2	42,25	27,04
6,5	5,2	42,25	27,04
6,5	5,2	42,25	27,04
6,5	5,3	42,25	28,09
6,6	5,3	43,56	28,09
6,7	5,4	44,89	29,16
6,8	5,4	46,24	29,16
6,8	5,5	46,24	30,25
6,8	5,6	46,24	31,36
7,0		49,00	
7,0		49,00	
7,1		50,41	
7,1		50,41	
7,2		51,84	
7,2		51,84	
7,4		54,76	
165,7	91,4	1.101,99	465,94

Moyenne des largeurs du groupe A :

$$m_1 = \frac{165,7}{25} = 6,628.$$

Moyenne des largeurs du groupe B :

$$m_2 = \frac{91,4}{18} = 5,077.$$

Nous avons :

Variance des mesures du groupe A :

$$\sigma_1^2 = \frac{1\ 101,99}{25} - (6,628)^2 = 0,149.$$

Variance des mesures du groupe B :

$$\sigma_2^2 = \frac{465{,}94}{18} - (5{,}077)^2 = 0{,}110$$

d'où la variance estimée de la population :

$$\sigma^2 = \frac{(25 \times 0{,}149) + (18 \times 0{,}110)}{25 + 18 - 2} = 0{,}139.$$

La variance standard de la différence est donc :

$$S_d^2 = 0{,}139 \left(\frac{1}{25} + \frac{1}{18}\right) = 0{,}01328 \text{ d'où } S_d = 0{,}11524.$$

Le rapport de la différence entre les moyennes à son erreur-standard est :

$$t = \frac{6{,}628 - 5{,}077}{0{,}11525} \neq 13{,}4.$$

Cette valeur est très largement supérieure à celle (3,55) que donne une table de t pour le seuil T_{41} correspondant à $\nu = 41$ degrés de liberté et à un coefficient de sécurité de 99,9 0/0.

On doit donc conclure que la différence des moyennes des mensurations des deux groupes est tout à fait significative et que le groupe A est nettement supérieur au groupe B en ce qui concerne la largeur des signums.

Il est intéressant de remarquer que Newstead et Evans donnent comme moyennes de cette mesure, pour *fusca fusca* : 0 mm. 56 et pour *fusca congolensis* : 0 mm. 42. Le rapport entre ces deux moyennes (1,33) est très peu différent du rapport (1,305), entre les moyennes de nos deux groupes.

Conclusions

La méthode biométrique nous démontre qu'il existe une différence réelle entre les populations du groupe Côte-d'Ivoire-Guinée et celles du groupe Cameroun-R. C. A., ce qui confirme de façon concrète les conclusions suivantes de Barros Machado : « Il semble que la dénomination *fusca fusca* doit être réservée pour les populations macrophalliques qui habitent le massif éburnéo-libérien, dont les caractères distinctifs paraissent avoir une importance morphologique et historique plus grande que ceux par lesquels diffèrent les uns des autres, de façon d'ailleurs si graduelle, les populations du massif gabonais-congolais. »

Les variations observées par les auteurs (en particulier par Nash

et Jordan, 1959, qui se basent sur celles-ci pour nier l'existence des deux sous-espèces), ont été retrouvées chez les exemplaires que nous avons examinés, mais uniquement à l'intérieur du groupe Cameroun-République Centre-Africaine (ssp. *congolensis*). Ces variations sont les suivantes :

1° Degré de chitinisation plus ou moins prononcé (cette chitinisation n'étant toutefois jamais aussi importante que chez *fusca fusca*).

2° Présence ou non d'une plaque antérieure : (P. A., fig. 2 B).

3° Existence ou non d'une indentation médiane : (I. M., fig. 2 A).

Il existe donc bien à l'intérieur de la sous-espèce *congolensis* une variation qu'il serait intéressant d'étudier du point de vue biométrique, sur des exemplaires provenant de toutes les régions où se trouve cette sous-espèce, une telle étude pouvant confirmer l'existence d'un cline géographique avancée par Barros Machado (p. 52).

Résumé

A partir d'exemplaires provenant d'une part de Guinée et de Côte-d'Ivoire, d'autre part du Cameroun et de la République Centre-Africaine, nous avons entrepris une étude biométrique suivie d'une analyse statistique sur la largeur des signums de *Gl. fusca* Walker, 1879. Les résultats obtenus font ressortir de façon nette une différence très sensible dans la taille de ceux-ci. Les signums des populations en provenance du massif éburnéo-libérien sont nettement plus grands que ceux qui proviennent du Cameroun et de la R. C. A. Ces résultats viennent à l'appui des idées récemment exprimées par Barros Machado confirmant la validité des sous-espèces *Glossina fusca fusca* Walker, 1879, et *Glossina fusca congolensis* Newstead et Evans, 1921.

Laboratoire d'Entomologie Médicale, Institut Pasteur Paris.
Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.
Institut d'Élevage et de Médecine vétérinaire des Pays Tropicaux.

Bibliographie

Evens (F.). — Dispersion géographique des Glossines au Congo Belge. *Mém. Inst. roy. Sci. nat. Belgique*, 2e série, fasc. 48, 1953.

Henrard (C. L.). — Répartition des Glossines au Congo Belge et au Ruanda-Urundi. *Bull. Inst. roy. col. Belge*, 1951, 22 (4), 967-993.

Lamotte (M.). — Initiation aux méthodes statistiques en biologie. Masson et Cie, Paris, 144 p., 1957.

Machado (A. de Barros). — Nouvelles contributions à l'étude systématique et biogéographique des Glossines *(Diptera). Publ. cult. Co. Diam. Ang. Lisboa.*, 1959, **46**, 51-53.

Maillot (L.). — Répartition des Glossines en Afrique Equatoriale Française. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46** (2), 195-197.

Nash (T. A. M.) et Jordan (A. M.). — A guide to the identification of the west-african species of the *fusca* group of Tse-Tse flies, by dissection of the genitalia. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1959, **53** (1), 72-88.

Newstead (R.) et Evans (A. M.). — New Tse-Tse flies *(Glossina)*, from the Belgian Congo. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1921, **15**, 95-102.

Rageau (J) et Adam (J. P.). — Répartition des Glossines au Cameroun français. *Rev. Elev. Méd. Vétér. pays Trop.*, 1953, **6** (2), 73-76.

Vaucel (M.). — Glossines du Cameroun français. *Rev. Sci. Méd. Pharm. vét. Afr. fr. libre, Brazzaville*, 1943, **2** (2), 97-100.

Zumpt (F.). — *Die Tsetsefliegen.* Jena, Gustav Fischer, 1936, 149 p.

ÉTUDE DE LA RÉSISTANCE ACQUISE AU LINDANE CHEZ UNE SOUCHE D'*AEDES AEGYPTI*

AYANT SUBI, EN LABORATOIRE, UNE SÉLECTION LARVAIRE DÉTERMINÉE PENDANT CINQ GÉNÉRATIONS SUCCESSIVES. COMPARAISON DES RÉSULTATS AVEC CEUX OBTENUS AVEC LA MÊME SOUCHE VIS-A-VIS DU D. D. T.

Par J. M. DOBY, B. RAULT et M. FRITEAU (*)

Nous avons repris avec le lindane l'expérimentation effectuée avec le D. D. T. (**).

Nous avons utilisé du lindane technique des Laboratoires Progil, contenant 99,9 0/0 d'isomère gamma. Les dilutions diverses furent effectuées à partir d'une solution à 1 0/0 dont la mise en suspension aqueuse fut facilitée par addition de faible quantité d'éthanol à 95° (***) (quantité égale de solution-mère acétonique et d'alcool).

Détermination des doses de lindane à utiliser.

Ne possédant pas de données précises relatives à la sensibilité larvaire d'*Aedes aegypti* vis-à-vis du lindane, deux expériences ont été nécessaires pour déterminer la CL 50. En effet, lors de la première

(*) Séance du 9 mars 1960.

(**) Cf. note précédente (Doby, Friteau et Rault).

(***) Hawkins (1956), étudiant la sensibilité des larves d'*Anopheles quadrimaculatus* au D. D. T., a observé que l'addition d'alcool modifiait celle-ci. Nous-mêmes (Doby et Rault, 1959) avons constaté le rôle de l'alcool dans la stabilité des préparations de D. D. T. Toutefois, la dose d'alcool dans les dilutions finales des solutions insecticides que nous avons utilisées est ici beaucoup trop faible pour être de quelque importance (Doby et Rault, 1960).

expérience, nous avons utilisé des concentrations en lindane de même ordre que celles utilisées pour le D. D. T.

Ces concentrations se sont révélées de beaucoup trop faibles.

De plus, nous obtenions des résultats assez peu homogènes. Ceci provient sans doute de ce que la suspension de lindane est beaucoup moins stable que celle de D. D. T. préparée dans les mêmes conditions. En effet, quelques instants seulement après la mise en dilution finale, des cristaux visibles à l'œil nu apparaissent, et la suspension s'éclaircit rapidement par décantation de ceux-ci.

Nous avons alors utilisé des concentrations nettement plus élevées.

2 lots de 50 larves pour chacune des concentrations suivantes de lindane : 1/10.000.000, 1/30.000.000, 1/60.000.000, 1/100.000.000.

Durée du contact : 21 heures à 16° C.

2 lots témoins de 25 larves.

Résultats :

Avec des doses variant entre 1/10.000.000 et 1/60.000.000, le jeu des temps de contact et des températures permet d'obtenir la mortalité désirée.

Dans l'expérimentation ci-dessus, la CL 50 est approximativement 1/30.000.000. L'examen des courbes montre une mortalité beaucoup plus progressive qu'avec le D. D. T., due sans doute à la taille supérieure des cristaux formés.

Il se révèle en outre qu'il faut environ 10 fois plus de lindane que de D. D. T. pour obtenir une mortalité comparable, du moins dans les conditions de notre travail.

Création de la souche lindane-résistante.

Nous avons opéré dans les mêmes conditions que pour la souche D. D. T. résistante, opérant la sélection sur le 3e stade larvaire de chaque génération, en essayant d'obtenir un pourcentage de sélection voisin de 50 0/0.

La souche lindane-résistante a été obtenue selon la filiation suivante :

Larves normales : sélection (mortalité) : 47 0/0, donnent œufs 1re génération.

Larves 1re génération : sélection (mortalité) : 33 0/0, donnent œufs 2e génération.

Larves 2e génération : sélection (mortalité) : 46 0/0, donnent œufs 3e génération.

Larves 3e génération : sélection (mortalité) : 52 0/0, donnent œufs 4e génération.

Larves 4e génération : sélection (mortalité) : 90 0/0, donnent œufs 5e génération.

La mortalité élevée obtenue au cours de la dernière sélection a pour origine la durée trop longue du contact. Le temps de celui-ci avait en effet été calculé par analogie avec ce qui avait été observé au cours de la création de la souche D. D. T.-résistante. Or, il s'est avéré, comme nous le reverrons plus loin, que la vitesse de l'acquisition de résistance au lindane est de très loin inférieure à celle pour le D. D. T.

Évaluation de la résistance acquise.

Pour déterminer le taux de résistance acquise chez cette souche sélectionnée au lindane, nous avons utilisé seulement la méthode des dilutions étagées.

Lors d'une première expérimentation sur les larves des 1re, 2e et 3e générations, nous fûmes surpris par la faible valeur de la résistance acquise : les doses, calculées en fonction des observations effectuées avec le D. D. T., se révèlèrent beaucoup trop fortes et provoquèrent une mortalité quasi totale. Le petit nombre de larves dont nous pouvions disposer au niveau des premières générations ne nous permit pas de recommencer l'expérimentation à ce niveau.

Évaluation au niveau de la 4e génération.

Compte tenu des résultats de l'expérimentation précédente, nous fûmes amenés à utiliser une gamme de concentrations beaucoup moins étalée que pour le D. D. T.

Les larves normales et les larves résistantes furent soumises aux mêmes concentrations de lindane, celles-ci étant au nombre de 4 : 1/30.000.000 ; 1/20.000.000 ; 1/15.000.000 et 1/10.000.000.

— 8 lots de 50 larves issues des œufs de 3e génération résistante et 8 lots de 50 larves normales.

— Durée du contact : 12 heures à 20° C.

— 2 lots témoins de 50 larves normales.

Le tableau I reproduit les comptages faits jusqu'au 6e jour après le contact.

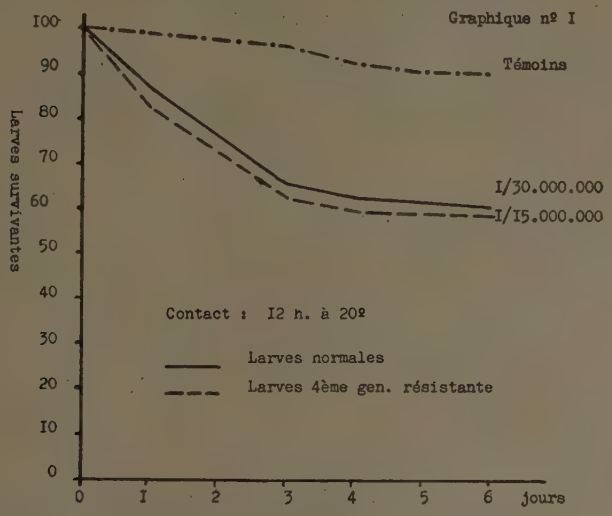
Le graphique 1 présente les courbes comparatives pour les deux concentrations provoquant une même mortalité finale chez les résistantes (1/15.000.000) et chez les normales (1/30.000.000).

Conclusion : pour une CL 40, la résistance au lindane est doublée :

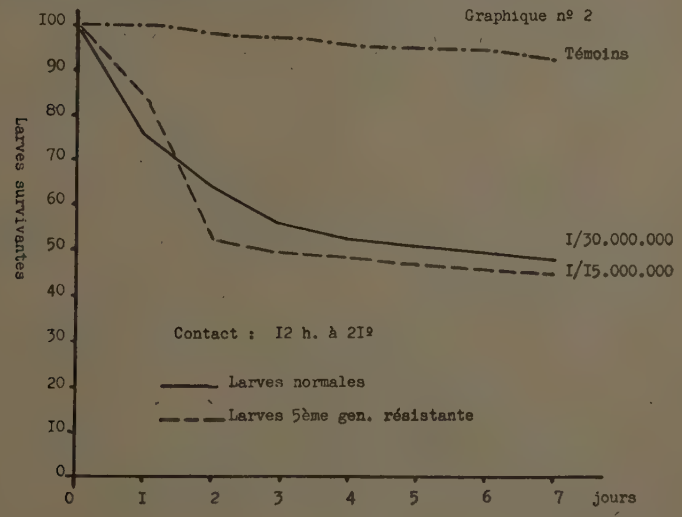
Normales : 61 0/0 de survivantes pour 1/30.000.000.

Résistantes : 59 0/0 de survivantes pour 1/15.000.000.

RESISTANCE ACQUISE AU LINDANE AU NIVEAU DE LA 4ème GENERATION



RESISTANCE ACQUISE AU LINDANE AU NIVEAU DE LA 5ème GENERATION



En tenant compte des 9 0/0 de mortalité survenus chez les témoins, nous noterons que l'action létale du lindane n'est accusée chez les

Détermination du taux de résistance acquise au lindane chez les larves d'*Aedes aegypti*

Tableau I. — *Au niveau de la 4e génération.*

Jours	1/30.000.000		1/20.000.000		1/15.000.000		1/10.000.000		Témoins
	R 4	N	R 4	N	R 4	N	R 4	N	
1	96	87	99	71	83	11	7	0	99
3	93	69	94	51	63	8	2	0	96
4	91	63	92	48	60	7	2	0	93
5	91	62	91	45	59	7	1	0	91
6	91	61	89	45	59	6	1	0	91

↑ CL 40 ↑

R 4 = 4e génération résistante.
N = normales.

Tableau II. — *Au niveau de la 5e génération.*

Jours	1/50.000.000	1/30.000.000	1/20.000.000		1/15.000.000		1/10.000.000	Témoins
	N	N	R 5	N	R 5	N	R 5	
1	88	76	90	65	84	54	48	100
2	81	64	81	45	53	35	39	98
3	77	56	78	37	50	23	33	98
4	75	53	73	35	49	21	30	96
6	71	50	64	32	46	21	28	95
7	71	48	62	29	45	20	28	93

↑ ↑ CL ↑ 70 ↑
CL 50-55

R 5 = 5e génération résistante.
N = normales.
Les chiffres indiquent le nombre de survivantes.

résistantes qu'à partir de 1/15.000.000, mais qu'elle est excessive pour 1/10.000.000.

Le temps de knock-down pour les lots présentant une mortalité finale semblable a été noté : il était de 1 h. 15 pour les larves résistantes et de 12 heures pour les normales. Ceci confirme les observations déjà faites à propos du D. D. T., à savoir que les larves résistantes ont un pouvoir de récupération bien supérieur à celui des larves sensibles.

Évaluation au niveau de la 5e génération.

— 2 lots de 50 larves de 5e génération furent soumis à chacune des concentrations suivantes : 1/10.000.000 ; 1/15.000.00 et 1/20.000.000.

— 2 lots de 50 larves normales furent soumis à chacune des concentrations suivantes : 1/15.000.000 ; 1/20.000.000 ; 1/30.000.000 et 1/50.000.000.

— 2 lots de 50 larves normales témoins.

— Durée du contact : 12 heures à 21° C.

Le nombre de survivantes dans chaque lot est donné jusqu'au 7e jour dans le tableau II et les courbes de mortalité sont données dans le graphique 2.

Conclusion : aussi bien pour la CL 50-55 que pour la CL 70, la résistance n'est encore que multipliée par 2 :

CL 50-55	R : 1/15.000.000	survivantes	: 45 0/0
	N : 1/30.000.000	»	: 48 0/0
CL 70	R : 1/10.000.000	»	: 28 0/0
	N : 1/20.000.000	»	: 29 0/0

Comparaison de ces résultats et de ceux obtenus avec le D. D. T. au cours de l'expérimentation précédente.

Si l'on rapproche les résultats obtenus avec les deux insecticides, on constate des différences considérables dans les résistances acquises : par exemple, au niveau de la 5e génération, pour une CL comparable, la résistance est multipliée par 100 pour le D. D. T. et par 2 seulement pour le lindane.

Cette différence de résistance est d'autant plus nette que la sélection au niveau de la 4e génération lindane-résistante a été beaucoup

plus forte que pour la génération correspondante soumise au D. D. T. (90 0/0 de mortalité) (*).

Il convient d'ailleurs de noter qu'il y a corrélation (et cela est logique, si l'on admet que les phénomènes de résistance relèvent de la seule sélection) entre la différence de vitesse dans l'acquisition de la résistance et les différences d'augmentation de mortalité pour une élévation donnée de concentration en insecticide.

Une augmentation sensible de mortalité exige une augmentation très considérable en D. D. T. :

Ainsi, si l'on se reporte à la sensibilité manifestée par les larves normales lors de l'expérimentation portant sur les larves de 4e génération, nous avons une mortalité passant de 25 0/0 à 80 0/0 pour des concentrations passant de 1/1.000.000.000 à 1/10.000.000 (soit de 1 à 100).

De même, dans l'expérimentation portant sur les larves de 5e et 6e générations, nous avons une mortalité passant de 15 0/0 à 85 0/0 pour des concentrations passant également de 1/1.000.000.000 à 1/10.000.000.

Au contraire, il suffit d'une augmentation légère des concentrations en lindane pour obtenir le même résultat :

Si l'on se reporte à la sensibilité manifestée par les larves normales lors de l'expérimentation portant sur les larves de 4e génération, nous avons une mortalité passant de 40 0/0 à 95 0/0 pour des concentrations en lindane passant de 1/30.000.000 à 1/15.000.000 (soit de 1 à 2).

De même, dans l'expérimentation portant sur les larves de 5e génération, nous avons une mortalité passant de 30 0/0 à 80 0/0 pour des concentrations passant seulement de 1/50.000.000 à 1/15.000.000 (soit de 1 à 3,3).

Il est logique de penser que le comportement de notre souche est déterminé par sa constitution génétique et qu'une autre souche réagirait différemment.

Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rennes.

(*) Chez les moustiques, le caractère peu élevé de la résistance acquise au lindane, par opposition à celui de celle au D. D. T., a souvent été signalé antérieurement, aussi bien dans la nature, à la suite d'opérations de désinsectisation, qu'en laboratoire, au cours de créations de souches résistantes. A notre connaissance du moins, les résistances acquises au lindane, quand elles ne sont pas signalées comme étant pratiquement nulles, ne dépassent que rarement 20 fois la résistance initiale, alors que des augmentations de résistance au D. D. T. atteignant 500 fois et même dépassant 1.000 fois ne sont pas exceptionnelles.

Bibliographie

Doby (J. M.), Friteau (M.) et Rault (B.). — Etude de la résistance acquise au D. D. T. chez une souche d'*Aedes aegypti* ayant subi, en laboratoire, une sélection larvaire de 50 0/0 environ pendant six générations consécutives. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 338.

Doby (J. M.) et Rault (B.). — Influence de la concentration en éthanol, utilisé comme solvant intermédiaire, sur la sensibilité au D. D. T. d'*Aedes rusticus* et d'*Aedes aegypti* (Diptères Culicidés). *Bull. Soc. Scient. de Bretagne*, 1960, **35**, *(sous presse)*.

Doby (J. M.) et Rault (B.). — Influence de la concentration en solvant intermédiaire (éthanol) dans le maintien en suspension des insecticides de synthèse (D. D. T.) utilisés en préparations liquides. *Bull. Soc. Pharmacie de l'Ouest*, 1959, **1**, 75.

Hawkins (W. B.). — The joint action of D. D. T. and ethyl alcohol upon anopheline larvae in bioassay suspensions. *Jl. of economic Entomol.*, 1956, **49**, 433.

ETUDE DE LA RÉSISTANCE CROISÉE D. D. T.-LINDANE ACQUISE EN LABORATOIRE PAR UNE SOUCHE D'*AEDES AEGYPTI*

Par J. M. DOBY et M. FRITEAU (*)

On dit qu'il y a résistance croisée lorsque l'utilisation d'un insecticide donné, sur une souche d'insectes, amène chez celle-ci l'apparition d'une résistance relative à un ou plusieurs autres composés, différents de celui primitivement utilisé.

Chez les culicidés, les cas de résistance croisée, relevés dans la nature, sont nombreux surtout vis-à-vis des composés organochlorés. Ainsi, en Grèce, on signale que, dans certains endroits, *Anopheles saccharovi* est résistant au lindane qui n'y a jamais été employé (Livadas et Georgopoulos, 1953).

En différents points de Malaisie, où l'H. C. H. a été largement utilisé contre *Culex fatigans*, des résistances croisées vis-à-vis du dieldrin ont été signalées chez les larves, le taux de résistance pouvant parfois être décuplé en quelques mois de traitement (Reid, 1955 ; Wharton, 1958, entre autres). Il faut noter cependant que les larves de *Culex fatigans* sont restées sensibles au D. D. T. Des observations analogues ont été faites en Guyane française, où le dieldrin n'a jamais été employé (Floch et Fauran, 1958).

En France, Hamon et coll. (1959) expliquent la sensibilité extrê-

(*) Séance du 9 mars 1960.

mement réduite au dieldrin de *Culex pipiens* de Narbonne, par l'utilisation du H. C. H. pendant 5 années consécutives.

Réciproquement, le dieldrin, très utilisé dans les pays tropicaux, est responsable de l'apparition d'une résistance croisée vis-à-vis d'autres composés chlorés. Ainsi *Anopheles gambiae* du Nord de la Nigéria, après 18 mois de traitement dans la nature par le dieldrin, accuse une résistance 26 fois supérieure à celle de témoins au lindane, 140 fois à l'isodrin, 90 fois à l'endrin (Davidson, 1956). Ici aussi, la sensibilité au D. D. T., aux pyréthrines et au malathion est restée normale. De même, dans le comté de Bolivar (Miss.), *Anopheles quadrimaculatus* est devenu insensible au lindane, au chlordane et au dieldrin (Mathis et coll., 1956).

En règle générale, les traitements par l'H. C. H. et composés analogues n'amènent qu'une résistance croisée très faible (souvent même nulle) vis-à-vis du D. D. T.

Aussi divise-t-on maintenant, au point de vue de la résistance, les insecticides chlorés à effet rémanent en deux groupes : le groupe lindane, dieldrin, chlordane, etc., et le groupe D. D. T. et ses homologues (Busvine, 1953). Le deuxième groupe semble entraîner facilement la résistance au premier, mais la réciproque semble plus rare. Par malheur, c'est le D. D. T. qui fut l'insecticide le premier et le plus employé.

L'acquisition de résistance croisée n'intéresse pas seulement les insecticides organo-chlorés, mais également les organo-phosphorés. Toutefois, c'est surtout chez les mouches que des résistances croisées concernant ce deuxième groupe ont été signalées.

Une résistance croisée parathion-diazinon est ainsi signalée chez la mouche par Busvine (1959).

Les phénomènes de résistance croisée pourraient même apparaître entre insecticides pourtant très éloignés sur le plan de la constitution chimique.

Ainsi, Oppenoorth (1958) rapporte qu'une souche de mouches domestiques résistante au lindane et n'ayant jamais été soumise aux insecticides organo-phosphorés s'est montrée deux fois plus résistante au parathion et paraoxon qu'une souche de sensibilité normale.

Dans le New-Jersey, des mouches soumises dans la nature à des pulvérisations d'insecticides (diazinon notamment, pendant deux ans) se sont révélées résistantes à 11 autres insecticides aussi bien organo-phosphorés que organo-chlorés, dont le D. D. T. (Hansens, 1958).

Cependant, les cas de résistance croisée entre organo-halogénés et organo-phosphorés sont encore trop peu nombreux pour que l'on puisse en tirer des conclusions valables. Il est fort possible

qu'il ne s'agisse pas là d'une authentique résistance croisée, mais plutôt d'une sensibilité moindre due à une sélection des individus les plus vigoureux, sans que le phénomène n'ait rien de spécifique.

Étude de la résistance croisée D. D. T.-lindane chez notre souche.

Nous avons donné antérieurement les conditions de création en laboratoire de deux souches résistantes d'*Aedes aegypti* (origine : Institut Pasteur de Paris), respectivement au D. D. T. (résistance multipliée par, suivant les CL, de 250 à 500 fois en 6 générations soumises à une sélection au niveau de chacune de celles-ci d'environ 50 0/0 ; Doby, Friteau et Rault, 1960) et au lindane (résistance multipliée seulement par 2 en 5 générations soumises à une même sélection de 50 0/0 ; Doby, Rault et Friteau, 1960).

L'étude de la résistance croisée D. D. T.-lindane a été faite chez ces deux souches par la méthode des concentrations étagées.

1° *Larves D. D. T.-résistantes soumises à l'action du lindane.*

— 2 lots de 50 larves, issues des œufs de la 5e génération D. D. T.-résistante, sont soumis à chacune des concentrations suivantes en lindane : 1/20.000.000 ; 1/10.000.000 et 1/5.000.000.

— 2 lots de 50 larves normales sont soumis à chacune des concentrations suivantes : 1/30.000.000 ; 1/20.000.000 ; 1/15.000.000 (*).

— Durée du contact : 12 heures à 20° C.

— 2 lots témoins de 50 larves.

Résultats : le nombre des survivantes, 6 jours après la fin du contact, est porté dans le tableau I.

Pour la CL 50, la résistance au lindane des larves D. D. T.-résistantes apparaît comme étant augmentée d'environ 1 fois et demie.

— Larves D. D. T.-résistantes : 51 0/0 de survivantes pour 1/10.000.000 en lindane.

— Larves sensibles : 48 0/0 de survivantes pour 1/15.000.000 en lindane.

2° *Larves lindane-résistantes soumises à l'action du D. D. T.*

— 3 lots de 50 larves, issues des œufs de la 4e génération lindane-résistante.

— 3 lots de 50 larves normales.

Ils sont soumis à chacune des concentrations en D. D. T. suivantes : 1/1.000.000.000 ; 1/500.000.000 ; 1/250.000.000 ; et 1/1.00000.000 (*).

— Durée du contact : 12 heures à 20° C.

— 2 lots témoins de 50 larves.

(*) Ces concentrations ont été déterminées au cours d'une expérimentation préliminaire.

Résistance croisée lindane-D. D. T. chez les larves d'*Aedes aegypti*

Tableau I. — *Larves D. D. T.-résistantes soumises à l'action du lindane.*

Jours	1/30.000.000	1/20.000.000		1/15.000.000	1/10.000.000	1/5.000.000	Témoins
	N	R 5	N	N	R 5	R 5	
1	91	90	85	57	68	19	100
3	85	78	81	53	60	7	99
4	85	77	81	52	58	4	98
6	84	74	80	48	51	4	98

CL 50

R 5 = larves de 5e génération résistante au D. D. T.
N = normales.

Tableau II. — *Larves lindane-résistantes soumises à l'action du D. D. T.*

Jours	1/1.000.000.000		1/500.000.000		1/250.000.000		1/100.000.000		Témoins
	R 4	N	R 4	N	R 4	N	R 4	N	
1	135	146	137	134	116	133	116	104	149
2	122	131	123	120	98	127	91	63	147
4	106	117	101	106	82	91	76	40	146
5	98	97	89	79	75	65	69	37	145
6	96 soit 64 o/o	92 soit 61 o/o	87 soit 58 o/o	72 soit 48 o/o	71 soit 47,5 o/o	53 soit 36 o/o	65 soit 43 o/o	37 soit 24 o/o	144 soit 96 o/o

CL 05

R 4 = larves de 4e génération résistante au lindane.
Les chiffres indiquent le nombre de survivantes.

Résultats : le nombre des survivantes, 6 jours après la fin du contact, est porté dans le tableau II.

Au niveau de la CL 50, les larves lindane-résistantes apparaissent comme étant 2 fois plus résistantes au D. D. T. que les normales.

— Larves lindane-résistantes : 71 survivantes soit 47,5 0/0 pour 1/250.000.000 en D. D. T.

— Larves sensibles : 72 survivantes, soit 48 0/0 pour 1/500.000.000 en D. D. T.

Il convient de remarquer que les différences de mortalité sont surtout nettes au niveau des concentrations élevées (respectivement 43 0/0 et 24 0/0 pour 1/100.000.000), alors qu'elles s'atténuent au fur et à mesure que l'on passe aux concentrations basses (respectivement 64 0/0 et 61 0/0 pour 1/1.000.000.000).

Nous rapprochons ci-dessous les résistances croisées présentées par nos deux souches des résistances directes observées au niveau des mêmes générations.

	D. D. T.	Lindane
Larves D. D. T.-résistantes (5e génération). . . .	× 100	× 1,5
Larves lindane-résistantes (4e génération)	× 2	× 2

Conclusions

Le rapprochement des résultats obtenus concernant les divers taux de mortalité provoqués chez les larves normales par le D. D. T. et le lindane d'une part, de ceux concernant les résistances directes acquises à ces deux insecticides au niveau des diverses générations d'autre part, de ceux enfin concernant les résistances croisées, nous amène aux conclusions suivantes :

a) Il est manifeste que les deux résistances, comme cela a d'ailleurs été antérieurement signalé, procèdent de mécanismes absolument différents.

b) Il semble bien que notre souche originelle d'*Aedes aegypti* soit très hétérogène si l'on se réfère à la sensibilité au D. D. T. des individus qui la composent, mais relativement homogène en ce qui concerne la sensibilité au lindane (ce qui explique le peu de résistance acquis à cet insecticide).

c) Il ne semble pas y avoir de résistance croisée D. D. T.-Lindane vraie, du moins présentée par nos souches, c'est-à-dire faisant appel à des facteurs spécifiques. Les augmentations légères de résistance

(multipliée par 1,5 dans un cas, par 2 dans l'autre), observées chez des souches vis-à-vis d'un insecticide aux contacts duquel elles n'ont jamais été soumises, résultent vraisemblablement de la sélection d'individus présentant des facteurs de simple vigueur générale, non spécifiques (« tolérance de vigueur » de Hoskins et Gordon, 1956).

Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rennes.

Bibliographie

Busvine (J. R.). — Forms of insecticide resistance in house-flies and bodylice. *Nature*, 1953, **171**, 178.

Busvine (J. R.). — Patterns of insecticide resistance to organo-phosphorus compounds in strains of house-flies from various sources. *Entomologia Exper. et Applicata.*, Amsterdam, 1959, **2**, 58.

Davidson (G.). — Insecticide resistance in *Anopheles gambiae* Giles : a case of simple mendelian inheritance. *Nature*, 1956, **178**, 863.

Davidson (G.). — Insecticide resistance in *Anopheles gambiae* Giles. *Nature*, 1956, **178**, 705.

Doby (J. M.), Friteau (M.) et Rault (B.). — Etude de la résistance acquise au D. D. T. chez une souche d'*Aedes aegypti* ayant subi, en laboratoire, une sélection larvaire de 50 0/0 environ pendant six générations consécutives. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 338.

Doby (J. M.), Rault (B.) et Friteau (M.). — Etude de la résistance acquise au lindane chez une souche d'*Aedes aegypti* ayant subi, en laboratoire, une sélection larvaire déterminée pendant cinq générations successives. Comparaison des résultats avec ceux obtenus avec la même souche vis-à-vis du D. D. T. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 550.

Floch (H.) et Fauran (P.). — Sensibilité aux insecticides chlorés des larves de *Culex fatigans* et d'*Anopheles aquasalis* en Guyane française. *Bull. O. M. S.*, 1958, **18**, 667.

Hamon (J.), Grjebine (A.), Coz (J.), Klein (J. M.) et Michel (R.). — Observations sur le niveau de sensibilité aux insecticides de quelques moustiques du littoral méditerranéen. Présence d'une souche de *Culex pipiens* L. résistante au dieldrin. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 199.

Hansens (E. J.). — House fly resistance to diazinon. *J. Econ. Ent.*, 1958, **51**, 479.

Hoskins (W. M.) et Gordon (H. T.). — Arthropod resistance to chemicals. *Annu. Rev. Ent.*, 1956, **1**, 89.

Livadas (G. A.) et Georgopoulos (G.). — Development of resistance to D. D. T. by *Anopheles saccharovi* in Greece. *Bull. O. M. S.*, 1953, **8**, 497.

Mathis (W.), Shoof (H. F.), Quaterman (K. D.) et Fay (R. W.). — Insecticide resistance of *A. quadrimaculatus* in Bolivar Comty, Miss. *Publ. Health Rep.*, 1956, **71**, 876.

Oppenoorth (F. J.). — A mechanism of resistance to parathion in *Musca domestica* (L.). *Nature*, 1958, **181**, 425.

Reid (J. A.). — Resistance to insecticides in the larvae of *Culex fatigans* in Malaya. *Bull. O. M. S.*, 1955, 12, 705.
Wharton (R. H.). — Dieldrin resistance in *Culex pipiens fatigans* in Malaya. *Bull. O. M. S.*, 1958, 18, 657.

ÉTUDE BIOMÉTRIQUE ET MORPHOLOGIQUE DE LA CROISSANCE LARVAIRE CHEZ *SIMULIUM DAMNOSUM* THEOBALD

Par P. GRENIER et L. FERAUD (*)

La détermination du nombre des mues et des stades larvaires chez les Simulies est rendue extrêmement difficile par les conditions très spéciales qu'exige l'élevage de ces insectes au laboratoire. En effet, alors que les larves aquatiques de certains Diptères, tels les *Culicidae*, peuvent effectuer toute leur évolution en eau stagnante, milieu dans lequel il est facile de recueillir les exuvies abandonnées à l'occasion des mues, les larves de Simulies, au contraire, ne peuvent vivre que dans des aquariums où sont entretenus, de façon permanente, de violents dégagements d'air : ceux-ci ayant le double effet d'oxygéner l'eau et de créer, en même temps, dans le milieu, des courants apportant aux larves les particules alimentaires qu'elles captent au passage, à l'aide de leurs prémandibules. On conçoit aisément l'impossibilité absolue dans laquelle on se trouve, alors, de dénombrer les fragiles exuvies larvaires que le brassage de l'eau disperse dans le récipient d'élevage.

C'est pourquoi certains biologistes ont tenté de déterminer, dans une population larvaire d'une même espèce, les différents stades en effectuant, sur un nombre suffisant d'individus, une étude biométrique de la croissance d'organes rigides (capsules céphaliques, submentum, antennes, disques postérieurs d'accrochage...), croissance discontinue à laquelle doit s'appliquer la loi de Dyar.

Malheureusement, au cours d'une telle étude, de nouvelles difficultés surgissent : les premières sont créées par les tailles minuscules des premiers stades larvaires (0,6 à 0 mm. 9 de longueur au stade I ; 1 à 2 mm. du stade II au stade IV) qui doivent être, par conséquent, montés en préparations microscopiques et soigneusement orientés ; de minimes différences d'orientation des organes étudiés (qui doivent être souvent examinés à l'objectif à immersion) peuvent entraîner alors des erreurs importantes dans les mensurations. En ce qui concerne les stades terminaux, les valeurs notées d'un stade à l'autre, pour certains organes comme le submentum, se recouvrent telle-

(*) Séance du 8 juin 1960.

ment que l'étude de nombreux exemplaires est absolument nécessaire.

Une étude biométrique de la croissance, dans de telles conditions, doit donner des indications intéressantes sur la marche de celle-ci, mais doit être confrontée, pour amener à des conclusions valables, avec une étude de morphologie comparée des différents stades, permettant de mettre en évidence des caractères distinctifs. C'est ce qu'a très bien montré A. E. Terterian dans une étude parue en 1957. Dans ce travail, cet observateur est arrivé à la conclusion que les deux espèces étudiées par lui passaient par six stades larvaires. Nous avons repris l'étude de cette question en nous adressant à l'espèce la plus importante pour nous au point de vue médical : *S. damnosum* Theo., le grand vecteur africain de l'onchocercose humaine. Chez cette espèce nous avons pu mettre en évidence certains caractères morphologiques (revêtements d'écailles tégumentaires), qui, s'ajoutant à ceux découverts par Terterian (sclérites post-frontaux) et par Puri en 1925 (morphologie de l'antenne au cours des trois premiers stades), nous ont permis d'arriver à la conclusion que l'espèce passe par sept stades larvaires et que chacun de ces stades peut être reconnu par une simple étude morphologique.

Une telle étude n'offre pas qu'un intérêt zoologique mais présente aussi un intérêt pratique, puisque la détermination des différents stades larvaires de cette espèce est d'une incontestable utilité, lorsqu'il s'agit de situer, au cours des enquêtes épidémiologiques, les gîtes larvaires du redoutable vecteur qu'est *S. damnosum*. En effet, l'aspect morphologique des larves, chez cette espèce de Simulie, change nettement au cours de l'évolution larvaire, ce qui pourrait amener des erreurs de détermination spécifique.

Historique

D'après Meinert (1886), Horvath (1886) pense que les larves de *Simulium* subissent quatre mues. Pour Tömösovary (1892) et Aigner-Abafi (1903) cinq mues seraient effectuées pour atteindre le stade nymphal, la larve passerait donc par cinq stades.

Edwards (1920-1921) pour la première fois tente une étude biométrique et, en notant la taille des larves de *S. latipes* recueillies par lui, arrive à dénombrer six mues larvaires, la sixième libérant la nymphe (donc six stades).

Cameron (1922) arrive à la même conclusion en mesurant les disques postérieurs de fixation sur les exuvies abandonnées au cours de la croissance de *S. simile* Malloch.

Puri (1925), sans se livrer à une étude biométrique de la croissance, mais en suivant, de jour en jour, le développement larvaire de

S. aureum Fries et *S. erythrocephalum* Degeer, confirme les conclusions de Edwards et de Cameron. Il décrit avec précision le premier et le dernier stade de *S. nolleri* Friederichs, ainsi que les six stades successifs de *S. aureum* et *S. erythrocephalum*. Il met, pour la première fois, en évidence quelques particularités morphologiques des premiers stades larvaires : au stade I, contact des plaques épicrâniales en arrière du fronto-clypeus, présence d'une dent d'éclosion *(ruptor ovi)*, aspect très particulier du submentum, muni d'une dent médiane beaucoup plus développée que chez les larves des stades ultérieurs, et surtout il observe que l'antenne est réduite à un seul article, qui deviendra le segment terminal des stades larvaires II à VI (*). Cet article unique présente, à sa base, une paire de minuscules sensilles.

Puri attire l'attention sur le curieux mode de croissance de l'antenne : 1 article au stade I ; 2 articles au stade II (c'est-à-dire addition d'un article basal) ; 3 articles au stade III et aux stades postérieurs à celui-ci. Il considère qu'à ce stade le troisième article (qu'il appelle quatrième) a été « intercalé » entre le segment basal et l'article terminal qui est pour lui le troisième. De plus, dans sa description des six stades larvaires de *S. erytrocephalum*, il note l'augmentation du nombre des soies latérales du submentum, nombre qui passe de 1 soie de chaque côté au stade I, à 2 soies aux stades II et III. Enfin il remarque la complication progressive des papilles rectales et donne, pour *S. aureum* et *S. erythrocephalum*, les longueurs moyennes des différents stades larvaires. Dans l'ensemble les observations que nous avons faites chez *S. damnosum* confirment celles de Puri.

Patton et Evans (1929), dans leur ouvrage classique : *Insects, Ticks, Mites and venomous animals* (tome I, p. 207), écrivent, sans expliquer comment ils sont arrivés à cette conclusion, que les larves de Simulies muent six fois et présentent sept stades larvaires, ce qui ne paraît pas constituer une erreur puisque, p. 208, ils ajoutent : « when the seventh larval instar of *Simulium* is full grown it stops feeding and then selects a place, usually on the same support where it pupates. »

Smart (1934), dans un travail dont Terterian n'a pas eu connaissance puisqu'il ne cite qu'une publication postérieure de Smart (1935), arrive, lui aussi, à la conclusion qu'il existe chez *S. ornatum* Meigen plus de six stades larvaires. Il rapporte avoir suivi le développement

(*) Puri, qui se rallie à l'opinion d'Edwards (1920-1921), Riley (1884-1886) et Planchon (1844), considère la partie tout à fait terminale comme un article véritable, d'où antenne de 2 articles au stade I ; trois articles au stade II ; quatre articles au stade III. Nous ne partageons pas cette opinion : la portion terminale, minuscule, ne constitue qu'une sensille, ainsi que l'avait fort bien vu Meinert (1886) et Friederichs (1920).

individuel des larves aux stades I, II et III, dont il a pu noter les tailles des capsules céphaliques ; il reconnaît les stades terminaux (pénultième et dernier stade) par leurs tailles et par le développement des histoblastes nymphaux. Pour SMART, la différence de taille entre le stade III et le pénultième est trop considérable pour qu'il n'existe qu'un seul stade intercalaire entre ceux-ci : en effet, la longueur moyenne saute de 1 mm. 5 (stade III) à 5 mm. (avant-dernier stade) et 6,5 à 8 mm. (dernier stade). De plus, l'accroissement de la capsule céphalique se fait, lui aussi, très brusquement, entre le stade III et les deux derniers stades. SMART en conclut qu'il doit se placer *plus* d'un stade entre le stade III et l'avant-dernier stade (considéré par EDWARDS et les auteurs qui l'ont suivi comme le cinquième). Il tente alors une étude biométrique, en mesurant la largeur du submentum dans une importante série de larves, mais les résultats ne le satisfont pas : « *It was found that the range of variation in the dimension of the mental plates of a small series of final stage larvae was greater than that of the mental plates of the head capsules of individual larvae in the penultimate and ultimate stages.* »

Pour WANSON et HENRARD (1945), qui se rallient à une opinion admise mais ne disent pas avoir dénombré eux-mêmes les stades, la vie larvaire comporte classiquement 6 mues et dure, chez *S. damnosum*, 5 jours (*) ; le cycle œuf-adulte serait effectué en 9 jours, aussi bien en saison froide qu'en saison chaude, à Léopoldville. Mais pour certains auteurs, la durée d'évolution paraît plus longue chez cette espèce : 10 à 13 jours en saison sèche, dans le northern Nigeria d'après CRISP (1956), 12 à 15 jours à 26,5° C (2 à 3 jours de l'œuf à la larve, 6 à 8 jours de la larve à la nymphe, 4 jours de la nymphe à l'imago), en Uganda, d'après BARNLEY (1952).

La dernière étude publiée est celle de A. E. TERTERIAN (1957). Cet observateur s'est livré à une étude biométrique très minutieuse, en mesurant les organes suivants : submentum, prémandibule, antenne, disque postérieur d'accrochage, capsule céphalique, chez deux espèces (*Odagmia kirishenkoi* et *Wilhelmia paraequina* Puri, cet auteur utilisant la terminologie d'Enderlein et Rubtzov). Il en arrive à la conclusion qu'il existe, chez ces espèces, six stades larvaires et que le seul moyen d'obtenir des résultats démonstratifs consiste à effectuer une étude de morphologie comparée des différents stades en même temps qu'une étude biométrique.

(*) Dans son travail de 1950 (« Contribution à l'étude de l'onchocercose africaine humaine ». *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, **30** (4), 659), WANSON écrit : « La vie larvaire comporte classiquement 5 mues... » Il s'agit d'une évidente erreur de transcription et il faut lire 6 mues.

L'un de nous avait tenté, il y a une dizaine d'années, une étude biométrique de la croissance de l'antenne et du submentum sur une population de *S. costatum* Friederichs. Mais les résultats ne lui avaient pas paru à l'époque assez démonstratifs pour être publiés et l'avaient seulement amené à l'idée qu'il devait exister très probablement sept stades et non pas six.

Récemment, en tenant compte, d'une part de certaines structures larvaires particulières à l'avant-dernier et dernier stade (individualisation des sclérites post-frontaux), mises en évidence par Terterian, et d'autre part de l'augmentation du nombre des segments antennaires au cours des premiers stades (stades I, II et III), nous avons décidé de reprendre l'étude de la croissance larvaire chez *S. damnosum*. En effet, chez cette espèce, nous avons constaté que le revêtement des écailles cuticulaires, complètement absent au cours des premiers stades (stades I, II et III), apparaissait progressivement à partir du stade IV. Nous avons effectué alors une étude de morphologie comparée, en même temps qu'une étude biométrique de la croissance de l'antenne et de la mandibule, ceci sur une série de 280 larves récoltées sur le même support, dans une station proche de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta).

Étude biométrique et morphologique

A) *Techniques.* — Un premier triage nous a permis de répartir les larves, d'après leur longueur totale et la taille de la capsule céphalique en plusieurs groupes provisoires A, B, C... En même temps l'examen de l'échancrure ventrale de la capsule céphalique (« cervical cleft »), très caractéristique dès le stade II, permettait de s'assurer de l'identité spécifique des larves. Les larves possédant des histoblastes nymphaux (filaments respiratoires enroulés) noirs et des protubérances dorsales bien développés étaient, d'emblée, considérées comme appartenant au dernier stade (fig. 1 G). Les grosses larves possédant des disques imaginaux bien développés mais blanchâtres étaient provisoirement considérées comme appartenant à l'avant-dernier stade.

Les larves étaient ensuite éclaircies dans le liquide n° 1 de Marc André, à chaud, puis montées directement en préparation microscopiques dans l'alcool polyvinylique lacto-phénol.

Les larves de tailles petites et moyennes étaient disposées de profil ou de 3/4, de façon à mettre en évidence le submentum, l'antenne et la mandibule. Pour les larves considérées comme appartenant à l'avant-dernier et au dernier stade, la tête était séparée du reste du

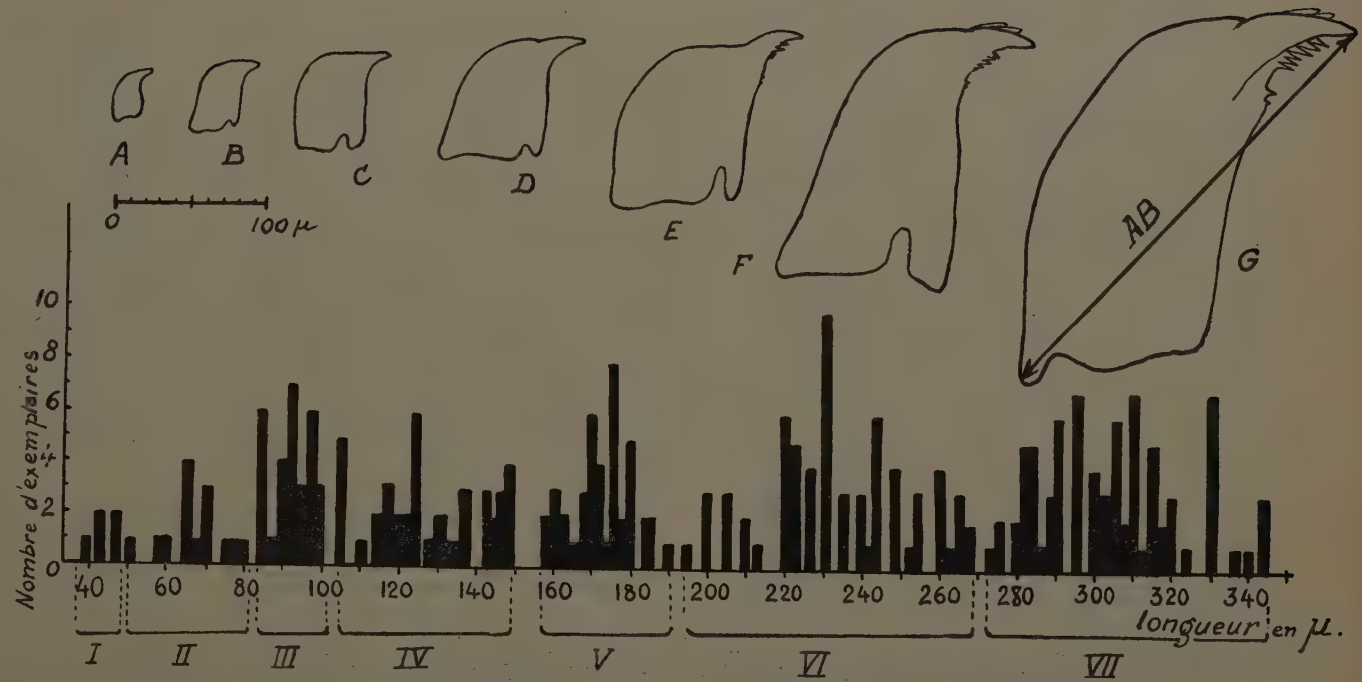


Fig. 1. — Histogramme représentant la croissance des mandibules chez *S. damnosum* (larves). En haut, mandibules des stades larvaires successifs A à G : stades I à VII.

corps et placée à plat, face ventrale vers le haut, de façon à mettre en évidence à la fois le submentum et les sclérites post-frontaux ; les mandibules séparées de la capsule céphalique étaient disposées à plat, à côté de celle-ci. Le reste du corps était monté de profil, pour permettre l'étude du revêtement d'écailles tégumentaires.

Pour chaque larve, les antennes, le submentum et les mandibules ont été dessinés, à un fort grossissement, à l'aide de l'appareil à dessiner O. P. L. Les mensurations ont été effectuées par comparaison des dessins avec une échelle micrométrique (micromètre-objectif) dessinée dans les mêmes conditions. La mensuration faite sur chaque mandibule était la distance AB (fig. 1 G). Chez certaines larves prêtes à subir la mue, deux mensurations ont pu être effectuées sur le submentum (largeur du bord antérieur CD) car le submentum du stade suivant est le plus souvent visible par transparence.

Les valeurs obtenues pour le submentum se sont révélées (et ceci est en accord avec les constatations antérieures de Smart et de Terterian) très décevantes en raison du recouvrement des chiffres correspondant à deux stades consécutifs et aussi en raison de l'imprécision des mesures effectuées sur un organe aussi difficile à orienter convenablement. Les mensurations antennaires se sont montrées plus intéressantes, mais moins cependant que les mensurations des mandibules qui sont apparues comme les plus valables et ont permis d'établir l'histogramme représenté figure 1.

Le nombre des larves étudiées est le suivant (*) :

Stade I : 5.
Stade II : 14.
Stade III : 30.
Groupe IV : 45.
Groupe V : 42.
Avant-dernier stade (groupe VI) : 66.
Dernier stade (groupe VII) : 77.

B) *Étude morphologique comparée des différents stades.* — Si l'on reporte, sur l'histogramme établi au moyen des mensurations mandibulaires, les indications fournies par l'étude de la morphologie comparée des larves, nous pouvons avec certitude à l'aide des caractères morphologiques découverts par Puri (antennes) et par Terterian (sclérites post-frontaux) reconnaître immédiatement l'existence de cinq stades qui sont les suivants :

(*) Nous employons ici le nom de « stade » pour les larves qui peuvent être dès maintenant identifiées par leur morphologie (antennes, sclérites post-frontaux) ; le nom de « groupe » est appliqué provisoirement aux stades présumés.

Stade I : antenne de 1 article, dent d'éclosion *(d)* présente (fig. 1 H et 3 A).
Stade II : antenne de 2 articles, disparition de la dent d'éclosion (fig. 1 I).
Stade III : antenne de 3 articles, qui est le nombre définitif des articles antennaires (fig. 1 G).
} Pas d'écailles tégumentaires.

Avant-dernier stade : sclérites post-frontaux individualisés mais encore rattachés aux extrémités de la collerette (fig. 3 D). Écailles tégumentaires présentes, très abondantes.

Dernier stade : sclérites post-frontaux isolés des extrémités de la collerette (fig. 3 E), histoblastes nymphaux noirs en fin de croissance. Écailles tégumentaires présentes, très abondantes.

Ces cinq stades, morphologiquement définis, correspondent aux sommets 1, 2, 3 ... 6 et 7 de l'histogramme mandibulaire. De plus il apparaît alors nettement, sur cet histogramme, que l'écart qui sépare le stade III (défini morphologiquement) et l'avant-dernier stade, défini lui aussi morphologiquement, est trop considérable pour ne contenir qu'un seul stade intercalaire, comme cela devrait être si le développement comportait seulement les six stades larvaires reconnus par certains auteurs. Cet histogramme présente d'ailleurs, dans cet espace, deux sommets nets, que nous considérons provisoirement comme constituant les « groupes » IV et V.

Si nous examinons les larves du groupe IV nous constatons, par comparaison avec les larves du stade III, l'apparition d'un caractère extrêmement frappant : la présence d'écailles tégumentaires petites, éparses (fig. 2 D), qui étaient complètement absentes au stade III et qui sont présentes *seulement* sur la face dorsale de la partie renflée de l'abdomen.

Les larves du groupe V qui se place ensuite sur l'histogramme présentent un revêtement d'écailles nettement plus important (fig. 2 E), s'étendant sur la partie renflée de l'abdomen, depuis la face dorsale jusqu'à la face ventrale où elles sont cependant moins denses. En outre, dorsalement, sur la partie moyenne de chacun des autres segments du corps, on constate la présence de ces mêmes écailles, mais peu abondantes ; elles sont absentes ou très peu nombreuses (5-7 de chaque côté), à la base du pseudopode thoracique. De plus, les larves de ce groupe, que nous considérons comme le groupe V, ne présentent pas de trace des sclérites post-frontaux, qui n'apparaîtront que dans le groupe suivant (groupe VI). L'individualisation de ces sclérites, qui restent cependant attachés aux extrémités de la collerette (fig. 3 D), va permettre de considérer les larves de ce groupe comme étant des larves de l'avant-dernier stade. Leur appartenance à ce stade est d'ailleurs prouvée par le fait que, dans ce lot, de nombreuses larves sont prêtes à muer. Chez toutes les larves de l'avant-dernier stade, le revêtement d'écailles est très dense (fig. 2 F) avec,

sur la partie dorsale des segments antérieurs, des écailles plus nombreuses qu'au stade précédent et une plage bien visible d'écailles, de chaque côté, à la base du pseudopode.

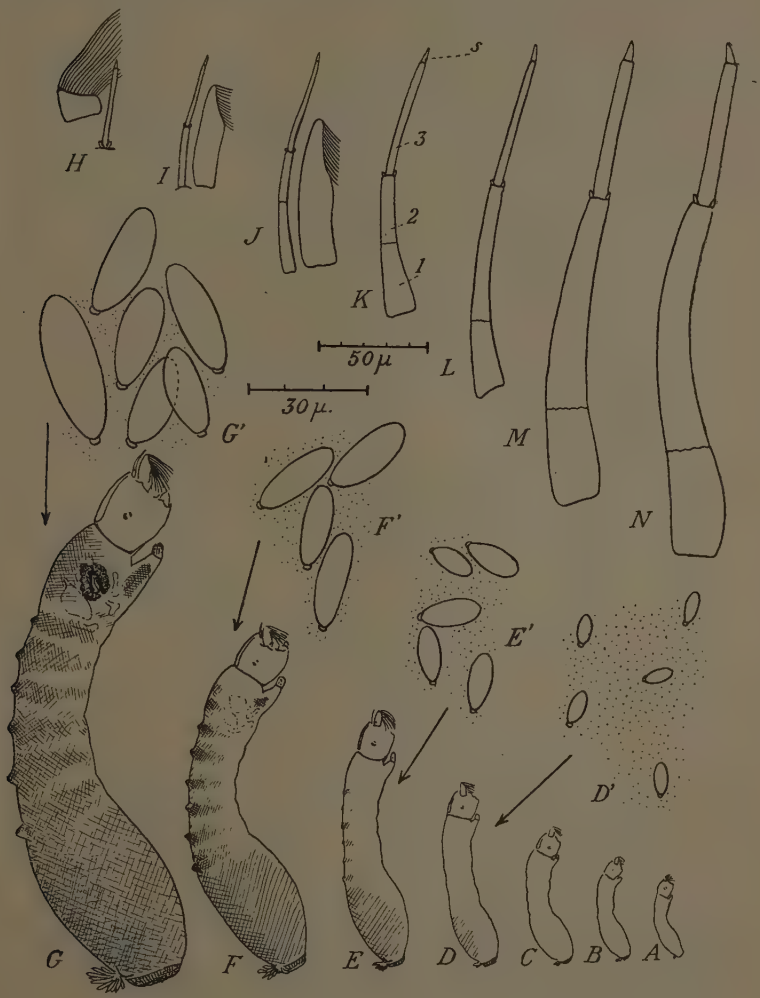


Fig. 2. — A à G : les sept stades larvaires ; les parties hachurées représentent les zones couvertes d'écailles tégumentaires (celles-ci sont représentées, au milieu de la figure, au même grossissement : D′ : écailles du stade IV ; E′ : écailles du stade V ; F′ : écailles du stade VI ; G′ : écailles du stade VII) ; H à N : croissance de l'antenne, du stade I à VII ; les prémandibules ne sont figurées que pour les stades I à III, et, pour les stades II et III, seules les bases des grandes soies falciformes ont été représentées (*s* = sensille terminale).

Ces constatations morphologiques nous permettent, par conséquent, de délimiter facilement, sur l'histogramme, d'abord un groupe IV, compris entre les valeurs 105 μ à 148 μ et tellement diffé-

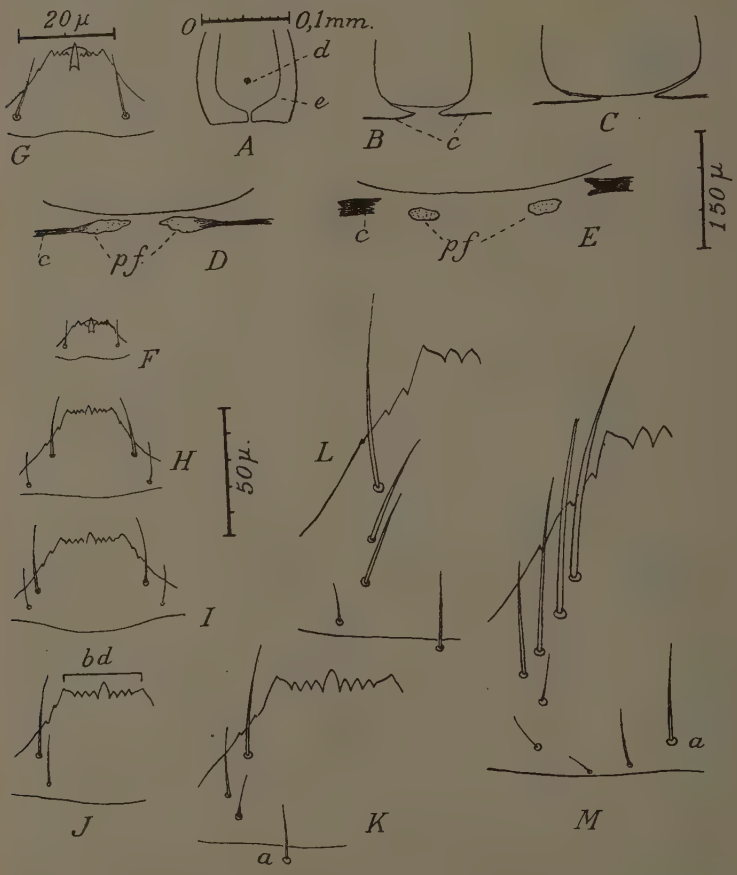


Fig. 3. — A) Stade I : partie postérieure du fronto-clypeus avec la dent d'éclosion *(d)* et les plaques épicraniales *(e)* ; B) Stade III *idem* ; *c* : collerette ; C) Stade V, *idem* ; D) Stade VI : *pf* sclérites post-frontaux ; E) Stade VII, *idem* ; F, H à M) Stades I à VII : submentums vus au même grossissement ; G) submentum de la larve au stade I, plus fortement grossi.

rent des autres groupes qu'il correspond sans aucun doute au stade IV. Nous délimiterons ensuite, par les caractères morphologiques qui viennent d'être indiqués, un groupe V (mandibules 158 μ à 190 μ),

et un groupe VI (195 μ à 268 μ) celui-ci constituant, incontestablement, l'avant-dernier stade.

C) *Étude statistique des résultats* (par J. Itard et R. Le Berre (*)). — La détermination des premiers stades de la croissance, c'est-à-dire les stades I, II et III, ne donnant lieu à aucune ambiguïté, du fait de la morphologie antennaire, l'étude statistique de la croissance des mandibules n'a été faite que pour les groupes intermédiaires IV, V et VI en discussion (le groupe IV se différenciant facilement du stade III et le stade VI du VII).

La méthode employée pour ces calculs est la méthode de comparaison de deux variances (cf. Lamotte, p. 85-88). Le tableau I nous donne pour chacun de ces stades :

X = mensuration en μ, de la distance AB, sur la mandibule.

f = nombre d'individus (fréquence).

X — A = mensuration après changement d'origine.

D'abord ont été calculées les *variances estimées* des trois groupes (stades présumés IV, V, VI) (cf. tabl. I) en simplifiant les calculs par un changement d'origine approprié à chaque stade (A = 125 μ pour le groupe IV ; 175 μ pour le groupe V ; 230 μ pour le groupe VI (cf. tabl. I)).

Ensuite ont été comparés : 1° les groupes IV-V ; 2° les groupes VI-V.

Les rapports des variances estimées, que nous appelons $F_{IV\text{-}V}$ et $F_{VI\text{-}V}$, ont été comparés aux chiffres donnés par la table de Snédécor pour les degrés de liberté voulus :

Calcul de la variance estimée :

$$\frac{\Sigma(x-m)^2}{f-1} = \frac{f\sigma^2}{f-1}.$$

Calcul de la variance :

$$\sigma^2 = \frac{f(x-A)^2}{f} - \left[\frac{f(x-A)}{f}\right]^2.$$

Pour le groupe IV, nous obtenons, en appliquant ces formules :

$$\sigma^2_{IV} = \frac{8.531}{45} - \left(\frac{163}{45}\right)^2 = 189{,}577 - (3{,}622)^2 = \boxed{176{,}458}.$$

Pour le groupe V :

$$\sigma^2_{V} = \frac{2.716}{42} - \left(\frac{-98}{42}\right)^2 = 64{,}190 - (2{,}334)^2 = \boxed{58{,}742}.$$

(*) J. Itard, Entomologiste vétérinaire des Services de l'Élevage (I. E. M. V. P. T.) et R. Le Berre, Chargé de Recherches à l'O. R. S. T. O. M., que nous tenons à remercier très vivement de leur amicale collaboration.

Tableau I

Groupe IV					Groupe V					Groupe VI				
X	f	X — A	f(X — A)	f(X — A)^2	X	f	X — A	f(X — A)	f(X — A)^2	X	f	X — A	f(X — A)	f(X — A)^2
105	5	— 20	— 100	2.000	158	2	— 17	— 34	578	195	1	— 35	— 35	1.225
110	1	— 15	— 15	225	160	3	— 15	— 45	675	200	3	— 30	— 90	2.700
114	1	— 11	— 11	121	163	2	— 12	— 24	288	205	3	— 25	— 75	1.875
115	1	— 10	— 10	100	165	1	— 10	— 10	100	210	2	— 20	— 40	800
118	3	— 7	— 21	147	167	3	— 8	— 24	192	212	1	— 18	— 18	324
120	2	— 5	— 10	50	170	6	— 5	— 30	150	220	6	— 10	— 60	600
122	1	— 3	— 3	9	172	4	— 3	— 12	36	222	5	— 8	— 40	320
123	2	— 2	— 4	8	174	1	— 1	— 1	1	225	4	— 5	— 20	100
125	6	0	0	0	175	8	0	0	0	230	10	0	0	0
128	1	3	3	9	178	2	3	6	18	235	3	5	15	75
130	2	5	10	50	180	5	5	25	125	240	3	10	30	300
132	2	7	14	98	183	2	8	16	128	243	1	13	13	169
134	1	9	9	81	185	2	10	20	200	245	6	15	90	1.350
135	1	10	10	100	190	1	15	15	225	248	4	18	72	1.296
136	1	11	11	121						252	1	22	22	484
138	3	13	39	507						253	3	23	69	1.587
142	3	17	51	867						260	4	30	20	3.600
144	2	19	38	722						263	1	33	33	1.089
145	3	20	60	1.200						265	3	35	105	3.675
148	4	23	92	2.116						268	2	38	76	2.888
Totaux	45		163	8.531		42		98	2.716		66		267	24.457

Pour le groupe VI :

$$\sigma^2_{VI} = \frac{24.457}{66} - \left(\frac{267}{66}\right)^2 = 370{,}560 - (4{,}045)^2 = \boxed{354{,}198}.$$

Comparaison entre les groupes IV et V :

Le rapport des variances estimées $F_{IV\text{-}V}$ s'établit ainsi :

$$\frac{\frac{f_{IV}\,\sigma^2_{IV}}{f_{IV}-1}}{\frac{f_V\,\sigma^2_V}{f_V-1}} = \frac{\frac{45 \times 176{,}458}{44}}{\frac{42 \times 58{,}742}{41}} = \frac{180{,}458}{60{,}174} = \boxed{2{,}999 \neq 3}.$$

La table de Snédécor, pour les valeurs de F au coefficient de sécurité 99 0/0, nous donne, pour 30 et 30 degrés de liberté : 2,38 et pour 50 et 50 : 1,94. Or, nous avons 44 et 41 degrés de liberté pour les groupes IV et V respectivement. La valeur limite de F devrait donc être comprise entre les deux chiffres 2,38 et 1,94, or le chiffre ($\neq 3$) obtenu par nous étant nettement supérieur au plus grand, nous pouvons donc affirmer que la divergence entre σ^2 IV et σ^2 V est trop grande pour pouvoir être attribuée au seul hasard, et doit être considérée comme très significative.

Un même calcul effectué pour les groupes VI et V nous donne :

$$F_{VI\text{-}V} = \frac{\frac{66 \times 354{,}198}{65}}{\frac{42 \times 58{,}742}{41}} \frac{359{,}647}{60{,}174} = \boxed{5{,}9 \neq 6}.$$

La table de Snédécor, au coefficient de sécurité 99 0/0 nous donne, pour 50 et 30 degrés de liberté : 2,24 et pour ∞ et 50 degrés de liberté : 1,68. La valeur de F_{VI} : V trouvée par nous étant $\neq 6$, dépasse très largement ces chiffres. La divergence est là encore très significative.

D) *Conclusion et observations.* — On peut donc conclure que la méthode biométrique appliquée à la croissance des mandibules permet de mettre en évidence un groupe V qui diffère, d'une part du stade IV et d'autre part du stade VI.

L'étude biométrique est donc en accord avec les données précédemment tirées de l'étude de la morphologie comparée des différents groupes.

Nous pouvons, en conséquence, admettre que ces groupements IV, V, VI sont incontestablement des stades larvaires différents.

L'existence ainsi démontrée de 7 stades larvaires et non de 6 (Puri, Terterian) permet d'expliquer, nous le pensons du moins,

certaines particularités qui apparaissent dans les travaux des auteurs précédents.

C'est ainsi que, si nous considérons la croissance de l'antenne (fig. 2 H à N) nous constatons, entre nos stades IV et V un accroissement important du deuxième article antennaire, qui nous permet de comprendre la différence de taille considérable de cet organe, entre le stade IV (déterminé avec certitude par son revêtement d'écailles) et l'avant-dernier stade (à sclérites frontaux non individualisés). Si nous examinons les figures de l'antenne données par Terterian (fig. 3 de cet auteur) nous constatons, entre son stade IV et son stade V, un accroissement considérable de la longueur de l'antenne qui paraît surprenant. Or, si nous comparons ces figures aux nôtres, nous remarquons que l'antenne du stade IV décrit par Terterian correspond exactement à celle du stade IV de *S. damnosum* et qu'elle présente, par rapport au stade V dessiné par Terterian, le même écart considérable qu'entre notre stade IV et notre stade VI (avant-dernier) de *damnosum*. Il semble donc que le stade V mis en évidence chez *damnosum* ait échappé à Terterian.

L'existence de sept stades larvaires permet en outre de comprendre les observations faites par Smart en ce qui concerne la longueur des larves. En effet, cet auteur a noté, chez *S. ornatum*, que si l'on admettait l'existence de six stades, on passait d'une longueur moyenne de 1 mm. 5 (stade III), à 5 mm. (avant-dernier stade) accroissement considérable, qui paraît difficilement explicable s'il n'existe qu'un seul stade intercalaire. Or, chez *S. damnosum* nous avons observé que la longueur approximative est de 1 mm. 5 au stade III et de 4 à 5 mm. à l'avant-dernier stade, ce qui correspond bien à l'écart noté par Smart, mais par la morphologie comparée et l'étude biométrique de la croissance mandibulaire, nous avons pu mettre en évidence un stade IV (longueur moyenne : 1,8 à 2 mm.) et un stade V (longueur moyenne : 2,5 à 3 mm.) ce qui paraît plus normal.

La description complète des différents stades larvaires que nous donnons ci-après, fait apparaître d'autres différences morphologiques moins importantes (nombre des soies latérales du submentum, nombre de dents *bt* de la mandibule, morphologie des papilles rectales).

Description des différents stades larvaires

Dans cette description les particularités morphologiques importantes permettant l'identification des stades sont indiquées en caractères normaux, les caractères accessoires en petit texte.

STADE I :

Longueur totale : environ 0,6 à 0 mm. 7.

Écailles tégumentaires : complètement absentes.

Dent d'éclosion (d) (fig. 3 A) : présente sur le fronto-clypeus et noire ; elle sera absente dès le stade II.

Antennes (fig. 2 H) : un seul article portant, à son extrémité distale, une sensille conique, et, à sa base, une paire de sensilles du même type, mais plus petites. Longueur totale : 40 μ environ.

Prémandibules : hampe très courte (fig. 2 H), une vingtaine de grandes soies falciformes, nettement pectinées (non pectinées, d'après TERTERIAN).

Mandibules (fig. 1 A) : longueur moyenne AB : 43 μ.

Plaques épicraniales : largement en contact (fig. 3 A) en arrière du clypeus ; pas de renforcement sclérifié formant la collerette.

Submentum (fig. 3 F et G) : neuf dents au bord antérieur, la médiane considérablement développée, une seule soie, longue, de chaque côté (pas de soie d'après TERTERIAN).

Échancrure ventrale de la capsule céphalique : large mais d'aspect un peu différent de ce qu'il sera à partir du stade II.

Disque postérieur d'accrochage : crochets peu nombreux, mais normalement développés, et disposés en trois rangées concentriques. Les deux longues soies qui, d'après PURI, sont insérées au centre du disque, n'ont pas été observées chez *S. damnosum*.

Papilles rectales : trois digitations simples, sans indication des futures digitations secondaires qui seront présentes chez les larves des stades ultérieurs.

STADE II :

Longueur totale : 0,9 à 1 mm. environ.

Écailles tégumentaires : complètement absentes.

Antennes : deux articles ; l'article basal est presque aussi long que le deuxième (fig. 1 H). Longueur totale : environ 60 μ.

Prémandibules : hampe normalement développée ; longue approximativement comme les 4/5 de l'antenne ; soies falciformes nettement pectinées (TERTERIAN les décrit comme non pectinées chez les espèces étudiées par lui).

Mandibules (fig. 1 B) : 3 à 4 dents *bt* ; longueur moyenne, AB : 67 μ.

Submentum : la dent médiane n'est pas considérablement plus développée que les autres, comme elle l'est au stade I. Deux soies latérales de chaque côté (fig. 3 H), comme PURI l'a observé chez les espèces étudiées par lui ; la soie postérieure est moitié moins longue que l'antérieure.

Échancrure ventrale céphalique : la forme caractéristique est déjà réalisée.

Plaques épicraniales : séparées en arrière du clypeus, collerette *(c)* déjà indiquée, mais pas aussi sclérifiée qu'aux stades suivants.

Papilles rectales : chacune des trois digitations principales porte, sur sa moitié basale, de petits nodules constituant les ébauches des digitations secondaires, qui seront bien développée à partir du stade suivant.

Disque postérieur d'accrochage : une cinquantaine de rangées radiales, chacune comprenant 4 à 5 crochets.

Stade III :

Longueur : environ 1 mm. 5.

Écailles tégumentaires complètement absentes.

Antennes (fig. 2 J) : trois articles, par adjonction d'un nouveau segment basal, celui-ci nettement plus long que le deuxième, le troisième long deux fois comme le deuxième. Longueur totale : environ 100 μ.

Mandibules : 4 dents *bt* ; longueur moyenne AB : 92 μ.

Submentum (fig. 3 I) : deux soies latérales comme au stade II.

Plaques épicraniales : séparées en arrière du clypeus, mais pas encore d'ébauches de sclérites post-frontaux (fig. 3 B).

Papilles rectales : sur chaque digitation principale, six petites digitations secondaires, courtes, mais bien apparentes.

Stade IV :

Longueur 1,8 à 2 mm. environ.

Écailles tégumentaires : présentes mais seulement sur la face dorsale de la partie postérieure renflée de l'abdomen (fig. 2 D et D'), petites et éparses.

Antennes (fig. 2 K) : longueur 130 μ environ ; trois articles, le deuxième est encore petit (ainsi que l'a observé Puri), le troisième qui s'est allongé par rapport au stade précédent est un peu plus court que le deuxième et le premier réunis.

Submentum (fig. 3 J) : toujours deux soies latérales.

Papilles rectales digitations secondaires plus longues qu'au stade précédent.

Mandibules (fig. 1 D) : longueur moyenne AB : 128 μ ; 4 dents *bt*.

Stade V :

Longueur : environ 2,5 à 3 mm.

Antennes (fig. 2 L) : longueur 165 μ environ, trois articles, le deuxième qui a subi un allongement très net, est devenu aussi long que le troisième, le premier (basal) est court, mesurant environ la moitié du deuxième.

Écailles tégumentaires (fig. 2 E et E') : plus nombreuses et plus grandes qu'au stade IV, elles s'étendent, sur la face dorsale et sur les faces latérales de la partie renflée de l'abdomen et parfois aussi sur

la face ventrale de celle-ci, où elles sont nettement moins abondantes que sur la face dorsale ; sur les segments antérieurs de l'abdomen et du thorax elles sont peu nombreuses et présentent seulement du côté dorsal, sur la région moyenne de chaque segment ; à la base du pseudopode elles sont absentes ou présentes en très petit nombre (5 à 7 de chaque côté).

Plaques épicraniales (fig. 3 C) : largement séparées en arrière du clypeus, pas encore d'indication des sclérites post-frontaux.

Submentum (fig. 3 K) : trois soies latérales, dont la taille décroît nettement d'avant en arrière, la soie *a* n'est pas encore insérée sur le submentum.

Mandibules (fig. 1 E) : longueur moyenne AB : 170 μ ; 5 dents *bt.*

Papilles rectales : très ramifiées.

Tubercules latéro-dorsaux de l'abdomen : très peu apparents, lorsqu'ils existent.

Stade VI :

Longueur : environ 4 à 5 mm.

Écailles tégumentaires : nettement plus denses et plus grandes qu'au stade précédent ; elles sont abondantes sur les segments thoraciques et les segments antérieurs de l'abdomen (fig. 2 F) ; à la base du pseudopode thoracique elles sont nettement plus nombreuses qu'au stade V et forment une plage bien visible.

Antennes (fig. 2 M) : longueur 215 μ environ ; le deuxième article est devenu nettement le plus long ; le troisième long comme les 3/4 du deuxième et le premier court, un peu inférieur, à la moitié du second.

Plaques épicraniales (fig. 3 D) : sclérites post-frontaux *(pf)* présents mais pas encore détachés des extrémités de la collerette *(c).*

Tubercules latéro-dorsaux de l'abdomen : une paire bien apparente sur les six premiers segments de l'abdomen (fig. 2 F).

Disques imaginaux et histoblastes nymphaux : bien apparents, sous la forme de taches blanchâtres.

Submentum (fig. 3 L) : quatre soies latérales dont la taille décroît d'avant en arrière, la soie basale est très courte ; la soie A n'est toujours pas insérée sur le submentum.

Mandibules (fig. 1 F) : longueur moyenne AB : 235 μ ; 6 dents *bt.*

Papilles rectales : extrêmement ramifiées ; les digitations secondaires aussi longues que les principales.

Stade VII (dernier stade) :

Longueur : 5 à 6 mm. 5.

Plaques épicraniales (fig. 3 E) : les bords de la collerette *(c)* nettement marqués sont largement séparés et les deux sclérites post-fron-

taux *(pf)*, qui se sont détachés des plaques épicraniales, sont nettement isolés en arrière du clypeus.

Disque imaginaux : bien nets, blanchâtres, où l'on reconnaît l'organisation du futur organe de l'adulte ; histoblastes des branchies nymphales bien organisés, très noirs chez les larves les plus avancées en développement.

Tubercules latéro-dorsaux : six paires nettement apparentes, abondamment recouvertes d'écailles, qui leur donnent une teinte noirâtre.

Écailles tégumentaires (fig. 2 G) : formant un revêtement extrêmement dense, disposé comme au stade précédent.

Antennes (fig. 2 N) : trois articles, seul le deuxième s'est allongé de façon sensible par rapport au stade VI. Longueur : 240 μ environ.

Submentum (fig. 3 M) : six soies latérales disposées comme sur la figure, les deux postérieures très petites et grêles ; la soie *a* est insérée sur le submentum.

Mandibules (fig. 1 G) : longueur moyenne AB : 300 μ ; 7 dents *bt*.

Papilles rectales : constituant un bouquet extrêmement ramifié comme au stade précédent.

Résumé

Nous avons constaté l'existence, chez *S. damnosum* Theo., de sept stades larvaires, la larve subissant au cours de sa croissance six mues, puis une septième qui l'amène à l'état de nymphe.

Ceci vient à l'appui des opinions déjà suggérées par Patton et Evans (1929) et Smart (1934). Une telle conclusion a pu être formulée par la confrontation des résultats obtenus : 1° par l'étude biométrique de la croissance des mandibules, 2° par une étude de la morphologie comparée des larves au cours de leur croissance.

L'étude morphologique a été basée : *a)* pour les stades I, II, III sur les particularités de la croissance de l'antenne découvertes par Puri (stade I : 1 article ; stade II : 2 articles ; stade III : 3 articles qui est le nombre définitif des segments) ; *b)* pour les stades terminaux (avant-dernier et dernier), sur l'individualisation, puis l'isolement des sclérites post-frontaux, conformément aux observations de Terterian ; *c)* pour les stades IV à VII sur l'apparition progressive du revêtement d'écailles tégumentaires se complétant d'un stade à l'autre. Ce dernier caractère, mis en évidence par nous, est particulier à *S. damnosum* et nous a permis de préciser le nombre des stades intermédiaires se situant entre le troisième et l'avant-dernier stade.

Ces résultats permettent d'identifier maintenant, en faisant appel seulement à la morphologie, les différents stades larvaires de *S. damnosum*, espèce chez qui les premiers stades de l'évolution larvaire sont, dans leur aspect, différents des stades terminaux et pouvaient, jusqu'ici, être considérés comme ceux d'une autre espèce. Cette étude nous paraît offrir ainsi un intérêt pratique non négligeable, au cours des enquêtes épidémiologiques ayant pour but la localisation précise des gîtes larvaires de cette espèce.

Institut Pasteur, Paris, Laboratoire d'Entomologie médicale et Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.

Bibliographie

Aigner-Abafi (L. V.). — Die Kolumbacser Fliege. *Allgm. Zeitschr. f. Entom.*, 1903, **8**, 93-96.

Barnley (G. R.). — An attempt to eradicate *S. damnosum* Theo. from an area on the Victoria Nile, Uganda. *Unpublished Report* (cité par Crisp, 1956), 1952.

Cameron (A. E.). — The morphology and biology of a canadian cattle infesting black-fly, *S. simile* Mall. *Dept. of Agric. Dominion of Canada, Bull. 5 (n. s. Techn.)*, 1922, 26 p.

Crisp (G.). — *Simulium* and onchocerciasis in the Northern territories of the Gold Coast. *Publ. British Empire Soc. for the blind*, H. L. Lewis and Co. Ltd., éd., 1956, 171 p.

Edwards (F. W.). — On the british species of *Simulium*. II. The early stages. *Bull. Ent. Res.*, 1920-1921, **11**, 211-246.

Lamotte (M.). — Initiation aux méthodes statistiques en biologie. Masson et Cie, éd., Paris, 1957, 144 p..

Meinert (Fr.). — De eucephaler Myggelarver. *K. Dan. Viden. Selsk. Skr.*, 1886, **3**, 373-493.

Patton (W. S.) et Evans (A. M. E.). — Insects, Ticks and venimous animals. *Publ. Liverpool School Trop. Med. Hyg.*, 1929, 786 p.

Puri (I. M.). — On the life history and structure of the early stages of *Simuliidae (Diptera, Nematocera). Parasitology*, 1925, **17** (3-4), 295-369.

Smart (J. S.). — On the biology of the black-fly, *Simulium ornatum* Meig. *(Diptera, Simuliidae). Proc. Royal Phys. Soc. Edinburgh*, 1934, **22**, 217-238.

Terterian (A. E.). — The determination of the number of instars in the larvae of black-flies *(Diptera, Simuliidae)* (en russe). *Revue d'Entomologie de l'U. R. S. S.*, 1957, **36** (4), 860-868.

Wanson (M.) et Henrard (C.). — Habitat et comportement larvaire de *Simulium damnosum* Theobald. *Rec. Tr. Sc. Med. Congo belge*, 1945, n° 4, 113-121.

LA DYSPROTÉINÉMIE COMMUNE DE L'AFRICAIN. ESSAI D'INTERPRÉTATION

Par G. CHARMOT, P. GIUDICELLI, R. REYNAUD et J. L. RIGAUD (*)

L'attention est attirée depuis une douzaine d'années sur le fait que le Noir d'Afrique a un équilibre protidique différent de celui de l'Européen.

Il semble que Hollins et Lewis-Fanning (1947) aient les premiers attiré l'attention sur ce fait en constatant un rapport A/G = 1 chez le premier alors qu'il égale 1,7 chez le second. Symul en 1950 et Monnet et Baylet à la même date, publient leurs études. Ces derniers observent chez l'autochtone de Haute-Volta la fréquente perturbation des réactions de floculation non spécifiques, la tendance à l'hyperprotidémie, l'élévation des γ-globulines. Ils attribuent ce trouble « de préférence à l'action de l'infection palustre chronique ». Van Oye et Charles publient en 1951 un travail analogue.

Nous nous proposons de faire la synthèse des principaux travaux concernant l'équilibre protidique du Noir Africain apparemment bien portant, d'en rechercher les causes et les conséquences.

CHAPITRE PREMIER

Étude analytique des troubles protidiques.

1° Moyens d'étude

A) *L'électrophorèse des protéines sériques.*

La technique la plus utilisée est l'électrophorèse sur papier, applicable à de telles enquêtes. Du fait de son manque de précision, on ne peut tenir pour valables que des variations importantes du pourcentage des diverses fractions. Quelques publications donnent les résultats de l'électrophorèse en veine liquide, plus précise. Les travaux les plus intéressants sont ceux qui expriment leurs résultats en grammes par 100 cm^3 de sérum, c'est-à-dire en valeur absolue, et qui comparent les résultats obtenus chez l'Africain avec ceux obtenus par le même appareillage chez l'Européen vivant dans la

(*) Séance du 11 mai 1960.

même région. Les résultats donnés en pourcentage sans que soit précisée la protidémie, exposent à de sérieuses erreurs d'interprétation ; par exemple l'albumine peut être diminuée en valeur relative, alors qu'elle est normale en valeur absolue du fait de l'augmentation des protides totaux. Le nombre de sérums étudiés a aussi son importance. Dans les tableaux ci-dessous, nous confrontons quelques-uns des résultats obtenus en Afrique Noire, chez des adultes apparemment sains, en nous excusant de ne pouvoir citer tous les chercheurs.

Tableau I. — Charmot et coll., Dakar, 1953.

Sérums de Militaires européens et africains
(électrophorèse en veine liquide : gramme pour 100 cm³).

	Protides totaux	Albumine	α_1	α_2	β	γ
Européens . . .	7,86	4,56	0,27	0,55	1,26	1,27
Africains . . .	8,5	3,59	0,63	0,71	1,2	2,37

Tableau II. — Arens et Brock, Kampala, 1954
(en grammes pour 100 cm³).

	Protides totaux	Albumine	α_1 et α_2	β	γ
Européens .	7,31	4,25	0,91	1	1,03
Africains . .	7,6	3,27	1,6	0,78	2

Tableau III. — Arens et Brock, Capetown, 1954
(en grammes pour 100 cm³).

	Protides totaux	Albumine	α	β	γ
Européens .	7,63	4,27	1,24	1,29	0,84
Africains . .	8,24	3,55	1,5	1,9	1,36

TABLEAU IV. — SONNET et MICHAUX

Bantous de Léopoldville. Classes évoluées, 1959
(résultats en 0/0).

	Protides totaux	Albumine	α_1	α_2	β	γ
Européens . . .	7,17 ± 0,51	65,36 ± 2,7	4,54 ± 0,8	7,29 ± 0,9	9,6 ± 1,2	13,19 ± 2,9
Africains . . .	7,03 ± 0,54	58,5 ± 2,78	3,95 ± 0,8	6,89 ± 1,56	9,12 ± 1,1	21,51 ± 3

TABLEAU V. — BERGOT et BASCOULERGUE, Congo, 1957-1958

(Africains).

	Protides totaux	Albumine	α_1	α_2	β	γ
Brazzaville . . .	74	44	6	9	15	26
En brousse . . .	77	40	6	7	11	36

TABLEAU VI.

Divers. Africains. Valeurs en 0/0.

	Protides totaux	Albumine	α_1	α_2	β	γ
QUEVAL et PELISSIER, Fort-Lamy, 1959		36,8	6,4	12,1	14,5	36
JARDIN et BEYTOUT, 1959, Soudan	88,8	45,8	4,8	9,8	11,3	31,3

B) *Autres techniques :*

1° La fiche réticulo-endothéliale de SANDOR et VARGUES a été peu utilisée. Elle offre pourtant l'intérêt de préciser si l'augmentation

des globulines est liée à une pseudo- ou à une euglobuline; elle apporte donc des données que ne peut fournir l'électrophorèse.

a) Boca, à Tananarive, en 1957, sur 100 adultes sains, observe un déplacement vers l'alcalinité avec précipitation importante à pH = 7,8. Il y a donc une hyper-γ-euglobulinémie.

b) Bergot et Bascoulergue font en 1957 les mêmes constatations au Congo.

Tableau VIII

Fiches réticulo-endothéliales.
Bergot et Bascoulergue, Congo, 1957-1958.

pH	7,5	7	6,6	6,3	5,7	5,1	4,7	4,4
Degrés optiques, Brazzaville	20	27	40	58	90	70	40	15
Mossendjo	30	42	70	90	114	72	45	17

2° L'immuno-électrophorèse a été faite en 1959 par Sonnet et Michaux chez 13 Bantous cliniquement sains. Les auteurs ne notent pas de différences qualitatives avec les Européens : en particulier les traits de précipitation des γ, β_2 M et β_2 A sont identiques.

3° L'ultracentrifugation des protéines n'a pas été pratiquée. Elle permettrait de savoir si la macroglobulinémie physiologique est égale chez l'Européen et chez l'Africain. Lors de nos recherches systématiques à Brazzaville nous n'avons pas trouvé de sérum suspect de macroglobulinémie chez les sujets apparemment sains.

4° Les glucidogrammes nous ont montré une fractions PAS positive au niveau des γ-globulines.

5° Le métabolisme de l'albumine marquée par l'I^{131} a été étudié par Cohen et coll., qui constatent chez l'Africain par rapport à l'Européen : une quantité plus basse d'albumine intravasculaire, un taux un peu plus fort d'albumine extravasculaire, et peut-être un pouvoir catabolique légèrement diminué.

6° Enfin, rappelons que le cholestérol et les phospholipides sont plus bas chez l'Africain que chez l'Européen (Toury). Les β-lipoprotéines de classe Sf = 12-100 sont à un taux plus bas que chez le Blanc (Ruskin et coll.).

2° Interprétation

De ces études faites dans des régions diverses de l'Afrique il ressort toujours la même constatation. Les Africains testés, bien que présentant les apparences d'un bon état de santé, ont un équilibre

protidique différent de celui de l'Européen. Le nombre important des recherches autorise à penser que ce trouble concerne l'ensemble de la population du continent noir et permet d'en dégager les caractéristiques, à savoir :

a) Une élévation importante des γ-globulines, de 50 à 100 0/0 par rapport à leur taux chez l'Européen et qui est le fait essentiel. La fiche réticulo-endothéliale, quand elle a été faite, a montré que cette élévation portait plus précisément sur les γ-euglobulines. Quelques immuno-électrophorèses n'ont pas montré d'anomalies antigéniques.

b) Une baisse modérée de l'albumine, de 10 à 25 0/0 environ, par rapport au taux chez l'Européen.

c) Une élévation de la protidémie totale, due au fait que l'élévation des γ-globulines est plus importante que l'abaissement de l'albumine.

Ainsi se trouve définie ce que nous proposons d'appeler la dysprotéinémie commune de l'Africain (D. P. C. A.), définition basée actuellement sur les données de l'analyse électrophorétique des protéines sériques : elle consiste en une hyper-γ-globulinémie, avec tendance à l'hypoalbuminémie et à l'hyperprotidémie. Ce déséquilibre des fractions protidiques s'observe chez la plupart des Africains, apparemment sains, répétons-le, et avec des variations notables d'un individu à l'autre. Elle n'est en effet pas inéluctable : nous avons pu, chez des Tirailleurs Sénégalais, trouver un équilibre peu perturbé. Malgré la bonne santé apparente, la D. P. C. A. peut donc être tenue pour un phénomène pathologique. Il importe d'en rechercher les causes et aussi les conséquences.

CHAPITRE II

Recherche des causes.

Il importerait de connaître le substratum cytologique de la D. P. C. A. Rappelons que les γ-globulines sont synthétisées par des cellules du système réticulo-histiocytaire, plus précisément semble-t-il par des plasmocytes. Expérimentalement (Zlotnick et coll.), il existe une relation entre l'immunisation provoquée, la plasmocytose, et le taux des γ-globulines. Les troubles protidiques de la trypanosomose, du kala-azar ou du myélome sont à rapprocher de la plasmocytose de ces maladies. Chez l'enfant africain, il existe un parallélisme entre l'intensité des troubles protidiques et le pourcentage des

hépato-splénomégalies, en règle palustres. Mais il n'a pas été fait d'études précises sur les relations entre le taux des γ-globulines d'une part, et la cytologie de la moelle hématopoïétique, du foie, de la rate d'autre part. De telles recherches nécessiteraient en effet des prélèvements biopsiques peu légitimes. Signalons cependant que chez l'adulte, la rate est souvent d'un poids supérieur à la normale, bien que non palpable, et que le foie présente souvent des infiltrats lympho-histio-plasmocytaires, sur lesquels nous reviendrons. Malgré l'imprécision des recherches, une hyperplasie du système réticulaire, ou des cellules en dérivant, paraît être le substrat histologique de la D. P. C. A.

Dans l'étude des causes, nous discuterons l'existence d'un facteur racial, puis le rôle de l'environnement.

A) *Rôle d'un facteur génétique.*

1° *Évolution de la protidémie chez le Noir africain en fonction de l'âge.* — Rappelons que le fœtus n'élabore pas de γ-globulines ; celles du nouveau-né sont d'origine maternelle. Leur taux baisse pendant les 2 ou 3 premiers mois de la vie, puis remonte à partir du 6e ou 8e mois pour atteindre un niveau proche de celui de l'adulte entre 3 et 5 ans. Pour le nouveau-né africain, les études faites à partir du sang du cordon ont donné des valeurs égales à celles du nouveau-né européen ; on en a conclu que la dysprotéinémie n'était pas un caractère racial. Cependant, d'autres résultats sont contradictoires, comme le montre le tableau ci-dessous.

Auteurs	Protides totaux	Albumine	$\alpha_1 + \alpha_2$	β	γ
Van Oye, Congo Belge . . .	50,43	26,40	7,24	6,01	10,78
Close, Congo Belge	53,50	36,60	2,90	2,90	11,10
Davin, Dakar	70,9	39,3	8,60	7,5	15,40

De toute manière, les γ-globulines élevées des nouveau-nés étudiés par Davin sont d'origine maternelle, comme l'a montré à cet auteur la comparaison avec l'électrophorèse du sérum de la mère.

L'évolution de l'équilibre protidique chez le nourrisson et l'enfant africain a été étudiée par plusieurs auteurs comme Davin à Dakar, ou Thompson à Kampala : la courbe des γ-globulines en fonction de l'âge est superposable à celle observée chez l'Européen, mais se situe

toujours à un niveau supérieur ; l'albuminémie reste généralement plus basse et c'est très tôt, vers 1 an, que s'amorce la dysglobulinémie de l'Africain, le déséquilibre s'aggravera jusque vers 3-4 ans.

2° *Évolution de la dysprotidémie chez le Noir africain transplanté en Europe.* — Cette étude a été faite en Grande-Bretagne par Schofield (1957) : le taux moyen des γ-globulines atteint 22 g. par litre chez les sujets récemment transplantés, taux identique à celui observé sous les tropiques. Mais il s'abaisse à 16 g. par litre chez les individus vivant en Angleterre depuis 4 à 8 ans. Le déséquilibre est donc partiellement réversible et se corrige en quelques années avec le séjour en Europe, ce qui montre le rôle de l'environnement.

3° *La protidémie chez le Noir d'Amérique.* — Milam, en 1946, constate un abaissement du rapport A/G chez des Noirs de Caroline du Nord. Rawnsley, en 1956, étudie les données de l'électrophorèse chez 45 donneurs de sang de Philadelphie, n'ayant jamais quitté les U. S. A., et indemnes de syphilis ou de tuberculose ; il trouve un pourcentage moyen de γ-globulines de 21,75 0/0 (± 5 0/0). Sutton et Neel, Keltz et Comstock trouvent des résultats superposables. Ces auteurs, constatant un taux de γ-globulines plus élevé chez le Noir que chez le Blanc, concluent au rôle d'un facteur génétique.

4° *Conclusion.* — En réalité les travaux de Schofield, le fait que la dysprotidémie soit plus importante chez le Noir d'Afrique (pays sous-développés) que chez le Noir d'Amérique (pays à hygiène très développée), rendent évident le rôle de l'environnement.

Mais l'hypothèse d'une hyperréactivité constitutionnelle, raciale, des systèmes élaborant les γ-globulines a été soulevée.

B) *Rôle de l'environnement.*

Les facteurs à rechercher devront obéir à deux critères :

— nécessité d'une action prolongée, permanente ou récurrente ;
— diffusion à l'ensemble du continent Noir.

1° *Le paludisme.* — Il est *a priori* le facteur essentiel à considérer :

— en raison de sa diffusion ;
— et parce que provoquant des troubles protidiques tout à fait superposables (paludisme expérimental, paludisme thérapeutique d'inoculation ; Schneider et Hartmann).

De fait, la plupart des travaux suggèrent son rôle.

a) Le travail de Bascoulergue est très probant.

Les auteurs ont constaté chez l'enfant une relation statistique entre l'index splénique et le taux des γ-globulines,

	Splénomégalie	Index	Protidémie		
	Nombre d'enfants examinés	o/o	Nombre de sérums examinés	Protides totaux	γ-globuline
Brazzaville . .	2.577	12	1.877	74,3	26
Kibouendo . .	207	22	204	75	29
Mossendjo. . .	4.202	33	82	77	36
Madingo-Kayes .	1.066	40	203	78	37

b) Demayer et coll. concluent que, l'alimentation étant sensiblement identique pour les trois groupes étudiés, seul le paludisme influe sur le taux des γ-globulines.

Altitude	Index plasmodique	Protidémie g. pour 100 cm³	Albumine g. pour 100 cm³	γ-globulines
1.465 m.	16,9 o/o	7,12	3,15	1,98
1.700 m.	8,5 o/o	6,99	3,21	1,85
2.000 m.	3,6 o/o	7,29	3,27	1,82

c) Holmes et coll. arrivent aux mêmes conclusions.

	Protidémie g. pour 100 cm³	Albumine	α	β	γ
Européens	6,99	4,6	0,67	0,77	0,97
Étudiants africains	7,23	4,25	0,73	0,74	1,51
Kampala : paludisme hypo-endémique, 11 o/o lames + ...	7,13	3,35	0,70	0,67	2,42
Karamarjarg : paludisme saisonnier, 4 à 80 o/o lames + ...	7,81	3,61	0,68	0,56	2,95
Kigezi (2.000 m.) : paludisme sporadique, 5 o/o lames + ...	7,08	3,90	1,06	0,69	1,87

Pour le groupe des étudiants, ils concluent à des séquelles du paludisme de l'enfance ou au rôle des recontaminations pendant les vacances.

d) Gilles, en Gambie, constate des différences significatives quant au taux des γ-globulines des enfants impaludés et des enfants subissant une chimio-prophylaxie.

Le rôle du paludisme endémique ou saisonnier paraît donc solidement établi : le substratum histologique est l'hyperplasie réticulo-endothéliale, mais on ignore si les γ-globulines en excès sont le support humoral de la prémunition de l'adulte, ou si elles ne sont que la conséquence non spécifique de cette hyperplasie, sans valeur immunologique (« a by-product »).

L'hypo-albuminémie est plus difficile à interpréter. Constatée dans le paludisme expérimental, thérapeutique ou spontané, elle serait due à une insuffisance hépatique en ce qui concerne la fonction d'anabolisme protidique. Il se peut aussi que l'hypo-albuminémie (précisons bien en valeur absolue) soit la conséquence de l'hyper-γ-globulinémie, puisque Rawnsley pense avoir établi une relation mathématique entre le taux de l'albumine, des globulines et du fibrinogène.

Il faut cependant noter le travail de Barker et coll., qui ont trouvé un taux de γ-globuline de 2 g. 3 pour 100 ml. chez les Papous de Nouvelle-Guinée, vivant dans une zone indemne de paludisme. Ils pensent à un facteur racial, en ce qui concerne l'hyperglobulinémie, et à la malnutrition en ce qui concerne l'hypoalbuminémie.

2° *La malnutrition protéique.* — La ration protéique de l'Africain est généralement faible, surtout en ce qui concerne les protéines d'origine animale. Or, le rôle de l'alimentation dans la genèse de la D. P. C. A. est interprété très différemment selon les auteurs. Dans l'ensemble cependant, on lui attache moins d'importance qu'il y a une dizaine d'années.

Le tableau clinique de l'insuffisance protéique chez l'adulte est donné par l'asthénie et la fonte musculaire (en dehors de l'œdème, dans les formes sévères). Or, la D. P. C. A. s'observe chez des sujets bien portants. Quant au retard staturo-pondéral de l'enfant, si fréquent entre le sevrage et la période pré-pubère, il peut être interprété comme dû à des parasitoses (paludisme, ankylostomose, bilharziose).

Sur le plan biologique, l'insuffisance protéique est caractérisée par une baisse de l'albuminémie ; elle ne saurait entraîner l'hyper-γ-globulinémie, trouble de base de la D. P. C. A. Ainsi, Van Oye et Charles comparant leurs électrophorégrammes établis à Léopoldville en 1951, puis en 1957, constatent le même taux de γ-globulines, mais une correction partielle de l'hypo-albuminémie, qu'ils attribuent à l'amélioration du niveau de vie.

Bergot et Bascoulergue ont comparé les résultats (voir tableau) : d'une part, d'enquêtes nutritionnelles portant sur 186 familles avec 2.500 repas pesés, d'autre part, de l'analyse de 1.200 sérums.

	Ration protéines totales	Protéines animales par jour	Protéines sériques g par litre	γ-globulines en o/o
Mindouli	40	10	75	33
Mossendjo . . .	48	14	77	36
Madingo-Kayes . .	45	28	78	37

Ils concluent que ni la qualité, ni la quantité des protéines alimentaires n'influent sur la dysprotéinémie de l'Africain, qui serait pour eux liée au paludisme. Après supplémentation protidique soit par le lait écrémé, soit par l'arachide, leurs électrophorèses n'ont pas montré de modifications. Sonnet et Michaux, Holmes et coll., Boiron et Basset, pensent aussi qu'il n'y a pas de corrélation nette entre la D. P. C. A. et l'alimentation et que le rôle de celle-ci ne doit pas être exagéré. Notre propre enquête faite à Dakar portait sur des Militaires africains, robustes et parfaitement bien nourris.

On peut admettre, semble-t-il, que l'hypoalbuminémie (en valeur absolue), en particulier chez l'enfant et la femme aux grossesses répétées, peut relever d'un défaut de protéines alimentaires, souvent aggravé par l'ankylostomose ou des entéropathies chroniques. Dans les autres cas, cette hypoalbuminémie est peut-être la conséquence de l'hyper-γ-globulinémie. Celle-ci ne relève pas de l'alimentation, du moins directement. En effet, il est admis que le paludisme et partant l'hyper-γ-globulinémie qu'il entraîne, est plus sévère chez les malnutris.

3° *Les hépatites chroniques.* — La glande hépatique d'environ les 2/3 des adultes africains présente des altérations plus ou moins importantes : majoration des fibres de réticuline et du mésenchyme péri-portal, hyperplasie küppférienne, présence de quelques infiltrats de cellules mononucléées. Comme on sait que de telles lésions mésenchymateuses peuvent modifier l'équilibre protidique du sérum, le problème de leurs relations avec la D. P. C. A. se pose. De fait la coexistence de ces deux anomalies, hépatique et humorale, est fréquente. Charmot, Camain et Giudicelli ont comparé à Dakar les données de 36 ponctions-biopsies du foie avec l'équilibre des protéines sériques : 13 fois l'aspect histologique était dans les limites de la normale ; or, chez ces sujets, l'équilibre protidique était 8 fois perturbé ; mais dans le cas de réaction scléreuse ou inflammatoire importante, l'hyper-γ-globulinémie était très élevée. Il n'y a donc pas de parallélisme strict entre l'histologie du foie et l'électrophorèse du sérum ; toutefois, des altérations importantes du mésenchyme

coïncident avec des perturbations protidiques également importantes (sans que l'inverse soit vrai).

Ces faits suggèrent que le système réticulo-endothélial hépatique joue son rôle dans l'hyper-sécrétion des γ-globulines, rôle probablement dévolu à l'ensemble de ce système dans la majorité des cas de D. P. C. A. ; mais lorsque existe une hépatite inflammatoire même cliniquement latente le rôle du foie est alors sans doute essentiel. L'étiologie de ces fibroses hépatiques de l'Africain qui se créent pendant l'enfance et supposent une agression prolongée, est imprécise. Si quelques auteurs, comme Raoult, incriminent la malnutrition, la majorité, et nous sommes de ceux-ci, incrimine le paludisme : par exemple Bascoulergue, Black, Foy, Holmes, estiment que le taux des hépatomégalies est en relation avec l'endémicité palustre et non avec les habitudes alimentaires.

Notons toutefois la position de certains chercheurs, comme Walters et Waterlow, qui admettent le rôle de l'association paludisme-malnutrition déjà signalé plus haut.

Ainsi, le paludisme pourrait être le principal responsable de la mésenchymatose hépatique et du trouble humoral, l'un et l'autre si communs chez l'Africain.

L'École d'Alger a soulevé l'hypothèse d'infections à point de départ intestinal, dans la genèse d'hépatites chroniques similaires du Nord-Africain.

Il faut encore envisager le virus de l'hépatite épidémique, dont on connaît la diffusion en Afrique Noire. L'élévation précoce du taux des γ-globulines qu'il entraîne régresse en quelques semaines. La persistance de cette élévation s'observe dans les cirrhoses méta-ictériques, qui sont en dehors de notre sujet, ou, exceptionnellement, chez des sujets apparemment guéris, mais peut-être encore porteurs du virus (Bodin). Aucun fait ne permet de retenir le rôle de ce virus dans la D. P. C. A. Toutefois, devant des troubles particulièrement marqués, le clinicien devra penser à la possibilité d'une cirrhose latente.

4° *Autres facteurs pathogènes. — a)* Le rôle des tréponématoses, également très répandues, a été étudié par Boiron qui a inspiré la thèse de Monique Castets. La syphilis augmente le taux des γ-globulines, mais sans parallélisme avec les perturbations des réactions sérologiques spécifiques ; un taux de γ-globulines élevé ne positive pas la sérologie qui garde toute sa valeur.

Des syphilis à traduction uniquement sérologique ne peuvent expliquer la généralisation de la D. P. C. A., puisqu'elle ne frappent qu'un contingent de la population (10 à 14 0/0 des adultes à Dakar) ; elles peuvent par contre donner la raison d'un taux élevé de γ-globulines chez un individu donné, par suite de la formation d'anticorps spécifiques.

Le pian peut aussi être à l'origine d'une majoration des γ-globulines.

b) L'ankylostomose-maladie, si répandue dans les régions chaudes et humides, frappe surtout les jeunes enfants, puis les femmes. Outre l'anémie, elle peut entraîner une hypo-albuminémie.

c) La bilharziose ne saurait intervenir sur l'équilibre protidique qu'en cas d'hépato-splénomégalie. De tels malades sont par définition en dehors du cadre de la D. P. C. A.

d) Enfin, de nombreux auteurs incriminent, mais sans pouvoir donner de précisions, les diverses maladies infectieuses, plus fréquentes dans les pays à hygiène insuffisante, particulièrement chez l'enfant.

e) Le climat, selon les travaux de Busson à Dakar, conditionne des variations dans le pourcentage des diverses fractions protidiques. Elles dépendraient du champ électrique de l'atmosphère plutôt que de la température ou de l'humidité.

Conclusion

Ainsi, le paludisme apparaît comme la cause commune, essentielle, de l'hyper-γ-globulinémie d'observation si courante chez des Africains en bonne santé. La malnutrition a un rôle secondaire et explique quelques-unes des hypo-albuminémies, chez l'enfant et la femme en particulier. Toutefois, il n'est pas exclu qu'elle puisse modifier les réactions du système globulino-formateur. Les études sur un facteur racial intéressant la réactivité de ce système sont imprécises.

D'autres causes, cliniquement latentes, peuvent, chez certains sujets, ajouter leurs effets et expliquer une dysprotidémie particulièrement marquée : tréponématose, trypanosomiase, hépatite chronique, etc. Le clinicien a le devoir de les chercher avant de conclure à une hyper-γ-globulinémie essentielle.

Nous avons limité notre exposé à l'Afrique Noire. Mais les mêmes troubles protidiques ont été observés parmi les populations d'autres continents, et de race différente : plus précisément, dans des pays insuffisamment développés, et où sévit le paludisme.

CHAPITRE III

Conséquences de la dysprotéinémie commune de l'Africain.

1° La seule conséquence qui puisse être tenue pour un fait acquis, est d'ordre biologique et non clinique, à savoir la perturbation des réactions de floculation non spécifiques : Gros, Hanger, MacLagan,

Kunkel-zinc, etc. Vargues a en effet montré que le substratum physico-chimique de ces réactions est essentiellement l'élévation du taux des γ-globulines. La conclusion pratique est qu'une perturbation modérée de ces tests n'a pas la même valeur que chez l'Européen. Par contre, une positivité franche méritera d'être prise en considération et invitera à rechercher une cause précise.

Par ailleurs, sous l'effet de certaines agressions, le taux des γ-globulines pourra s'élever davantage chez l'Africain que chez l'Européen, compte tenu de son niveau initial. Nous avons pu constater ce fait à Dakar, à propos d'une épidémie d'hépatite virale.

Enfin, il est possible que le taux habituellement bas du cholestérol, aille de pair avec l'hyper-γ-globulinémie ; en tous cas, il a été constaté chez des individus recevant une alimentation largement pourvue en matières grasses, mais sans, il est vrai, excès de la ration calorique globale.

2° Un problème important est celui de la résistance ou de la sensibilité de ces sujets aux maladies infectieuses et parasitaires, mais nous entrons là dans le domaine des hypothèses.

a) La prémunition du Noir adulte contre le paludisme est bien connue, mais on ignore si les γ-globulines en excès sont le support humoral effectif de cette résistance, ou ne sont qu'un témoin de l'hyperactivité réticulo-endothéliale.

b) On peut se demander si un système réticulaire maintenant en permanence un taux anormalement élevé de γ-globulines, dont la signification en tant qu'anticorps est imprécise, pourra assurer efficacement la synthèse d'anticorps spécifiques en réponse à une agression microbienne déterminée. On ne peut que remarquer la sensibilité de ces sujets au pneumocoque et la fréquence relative des formes cirrhogènes de l'hépatite virale ; encore dans ce dernier cas, faut-il faire intervenir la mésenchymatose hépatique et peut-être aussi des carences alimentaires latentes.

3° Le pourcentage élevé des sarcomes du Noir a été rapproché de cette hyperplasie réticulo-endothéliale. Ainsi, de Smet sur 23.400 hospitalisés note 94 cancers épithéliaux et 41 sarcomes des tissus réticulo-endothéliaux et hémo-lymphopoïétiques. Le trouble protidique en lui-même ne paraît pas jouer un rôle favorisant, encore qu'on ait pu observer le développement de tumeurs malignes chez des sujets présentant une macroglobulinémie (Olmer).

4° Les travaux modernes sur les dysprotidémies donnent à penser que des protéines anormales en quantité, sinon en qualité, pourraient avoir un effet pathogène. Ainsi on a pu attribuer aux macroglobulines l'anémie, des manifestations hémorragiques, des altérations capillaires, des lésions du fond d'œil, des reins, du système nerveux, etc. ; citons les manifestations d'intolérance au froid dans le

cas particulier des cryoglobulinémies. Or, nous n'avons jamais observé ces troubles dans la dysglobulinémie essentielle, et pour l'instant, rien ne permet de conclure à un effet « toxique » ou auto-antigénique vis-à-vis de l'organisme qui les a élaborées. L'asthénie, banale chez ces sujets, peut être expliquée de bien des manières.

5° L'hypo-albuminémie, habituellement au second plan, pourrait, par la baisse de la pression oncotique, favoriser la tendance œdémateuse au cours de néphropathies, des affections hépatiques, des insuffisances cardiaques.

Résumé et conclusion

La dysprotéinémie commune de l'Africain se caractérise par l'existence chez le Noir africain, apparemment sain, d'un taux anormalement élevé en valeur absolue de γ-globulines, avec, en outre, tendance à l'hypo-albuminémie ; la protidémie totale est souvent augmentée. Des variations notables se voient d'un individu à l'autre. Ce trouble humoral est la conséquence d'une hyperactivité du système sécrétant les globulines.

Dans sa genèse, le paludisme joue un rôle qui peut être tenu pour certain, mais qui n'est pas forcément exclusif. Un facteur génétique de réactivité plus ou moins marqué du tissu globulino-formateur est possible ; le rôle de l'insuffisance protéique est secondaire et, lorsqu'il peut être mis en évidence, s'exerce plus particulièrement sur l'hypo-albuminémie. D'autres facteurs peuvent éventuellement majorer la dysprotéinémie : cirrhose ou précirrhose, tréponématoses, cliniquement latentes.

Les conséquences de ce déséquilibre protidique permanent ne sont pas démontrées, en dehors de l'évidence biologique de trouble des réactions de floculation.

Bibliographie

Limitée aux auteurs cités.

Arens et Brock. — Some aspects of the serum protein pattern in Africans. *South Afr. J. clin. Sc.*, 1954, **5**, 1, 20-34.

Barker. — The serum protein of malaria free inhabitants of central Netherlands New Guinea. *Docum. Med. Geogr. Trop.*, Amsterdam, 1957, **9**, 1, 1-8.

Bascoulergue (P.). — Hépatomégalie et paludisme chez l'enfant africain. *Méd. Trop.*, 1957, **17**, 4, 554-558.

Bascoulergue (P.). — Hépatomégalie et paludisme chez l'enfant africain. *6e Congrès de Méd. Trop.*, Lisbonne, 1958, Mourao, édit.

Bergot (J.) et coll. — Recherches cliniques sur les gamma-euglobulines (avec 5 cas de macroglobulinémie). *Path. et Biol.*, 1958, **34**, 23-24, 1883-1902.

Bergot (J.) et Bascoulergue (P.). — Influence de l'alimentation sur la dysprotéinémie de l'Africain. *6e Congrès de Méd. Trop.*, Lisbonne, 1958, Mourao, édit.

Black. — Enlargement of the liver due to malaria in the natives of the S-W Pacific area. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1954, **48**, 3, 226-233.

Bocat (J.-C.). — La fiche réticulo-endothéliale de Sandor et Vargues appliquée au Malgache sain et ses rapports avec les tests hépatiques. *Méd. Trop.*, 1957, **17**, 4, 576-581.

Boiron (H.) et Basset (A.). — Quelques réflexions sur un voyage en Mauritanie. *Bull. Soc. méd. Afr. noire*, 1959, **4**, 3, 338-345.

Castet (M.). — Sérologie de la syphilis et protidémie chez les Africains de Dakar. *Thèse Paris*, 1958.

Charmot (G.), Busson (F.), Masseyeff (R.) et Guidicelli (P.). — Application de l'électrophorèse sur papier à l'étude de la protéinémie chez l'Africain. Comparaison avec l'Européen. *Soc. Méd. Chir. et Pharm. A. O. F.*, 26 mars 1953.

Charmot (G.), Camain (R.) et Giudicelli (P.). — Exploration du foie chez l'adulte africain. Confrontations histologiques. *Soc. Médecine Afrique noire*, séance juin 1953.

Charmot (G.), Linhard (J.), Giudicelli (P.) et Trapet (P.). — Intérêt clinique des perturbations de l'équilibre protidique en pathologie tropicale. Considérations sur la dysprotéinémie africaine. *Méd. Trop.*, 1953, **13**, 6, 961-976.

Close (J.). — Le taux des protéines sériques chez le nourrisson africain. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1955, **35**, 2, 129-144.

Cohen (S.) et Schamroth (L.). — Métabolisme d'albumine marquée par l'iode radio-actif chez les Noirs d'Afrique. *Brit. Med. J.*, 5084 14 juin 1958, 1391-1394.

Davin (R.). — Contribution à l'étude électrophorétique du sérum sanguin chez l'enfant africain normal et dans les états de malnutrition. *Thèse Bordeaux*, 1955, 241.

Demayer (E.), Chardonne (M.) et Peel (E.). — Enquête parasitologique et variations de la protéinémie en fonction de l'altitude chez les indigènes de la région de Katana, Lwiro. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1955, **35**, 2, 293-313.

Gilles (H.). — Raised gamma-globulins in Gambian Africans. Its relation to malaria. *6e Congrès de Méd. Trop.*, Lisbonne, 1958, Mourao, éd.

Hollins (C. H.) et Lewis-Fanning (E.). — The sedimentation rate in the African Peasant. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1947, **41**, 217.

Holmes, Stanier et Thompson. — The serum protein pattern in Uganda. Its relation to diet and malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1955, **59**, 4, 376-384.

Jardin (Cl.) et Beytout (D.). — Étude des protéines sériques du Soudanais hansénien par micro-électrophorèse. *Méd. Trop.*, 1960, **20**, 1, 81-101.

Keltz (H.) et Comstock (G.). — Titres des globulines sériques chez les Blancs et chez les Noirs. *The New Engl. J. of Med.*, Boston, 18 juin 1959, **260**, 25, 1268-1271.

LINHARD (J.), BUSSON (F.) et TRAPET (P.). — Variations de la protéinémie sérique relative chez l'Africain de Dakar au cours de l'année. *Méd. Trop.*, 1953, **13**, 4, 530-533.

MILAM (D. F.). — *J. of labor. and Chim. Med.*, 1946, **31**, 1, 285.

MONNET (A.) et BAYLET (R.). — Contribution à l'étude de l'état humoral de l'Africain. *Méd. Trop.*, 1950, **10**, 6, 1051-1061.

OLMER (J.), MONGIN (M.) et MURATORE. — Le retentissement hépatique de la macroglobulinémie de Waldenstrom. *Presse méd.*, 1953, **65**, 972.

QUEVAL (R.) et PÉLISSIER (A.). — Contribution à l'étude électrophorétique des protéines des Africains du Tchad. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 3, 385-403.

RAOULT (A.). — Aspect de la malnutrition chez le grand enfant en A. O. F. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 1, 114-124.

RAWNSLEY (H.), YONAN (J.) et REINHOLD (J.). — Serum proteins concentrations in the North-american negroids. *Science*, 1956, **123**, 991-992.

RUSKIN (H.) et coll. — Serum beta-lipoproteins studies in the South African Bantu. *Amer. J. med. Sci.*, 1958, **235**, 2, 138-142.

SCHOFIELD (F. D.). — The serum protein pattern of West Africans in Britain. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1957, **51**, 4, 332-337.

SONNET (J.) et MICHAUX (J.-L.). — Considérations sur l'hyperglobulinémie du Bantou normal. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1959, **39**, 4, 495-505.

SYMUL (F.). — Étude des protéines sériques des indigènes d'un centre extra-coutumier, Léopoldville. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1950, **30**, 3, 295.

THOMPSON (M.). — The serum protein pattern of African infants in Uganda. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, janvier 1956, **50**, 1, 77-81.

TOURY (J.), BOCAT (R.) et GIORGI (R.). — Étude de quelques constantes biologiques chez l'Africain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 4, 536-543.

VAN OYE (E.) et CHARLES (P.). — Contribution à l'étude de la nutrition en Afrique Centrale. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1956, **36**, 5 *bis*, 793.

VAN OYE (E.) et CHARLES (P.). — Contribution à l'étude de la fonction hépatique chez le Noir africain. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1951, **31**, 3, 387-400 et 6, 701.

VAN OYE (E.) et CHARLES (P.). — L'hypergamma-globulinémie du Noir peut-elle être considérée comme un caractère racial ? *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1957, **37**, 955-964.

WALTERS (J. M.) et WATERLOW (J. C.). — Fibrosis of the liver in West African children. *Med. Res. Council Spec. Rep.*, 1954, sér. 285, London, Stationer Office.

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 5 AVRIL 1960

1° *Épidémiologie de la diphtérie et des salmonelloses à Madagascar. Point de vue de laboratoire*, par A. Dodin.

Étude historique et épidémiologique de ces deux affections qui sévissent à l'état hyperendémique dans l'île. Ce travail sera publié dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar*, Tome XXVIII, 1959.

2° *Angiome veineux du membre supérieur*, par M. Cheynet.

Observation d'un cas d'angiome veineux profond étendu du membre supérieur, avec le raccourcissement osseux habituel, mais de plus une rétraction des muscles fléchisseurs de la main et des doigts type Volkmann. Rétraction très probablement due à la compression des fibres musculaires par les innombrables paquets variqueux, aboutissant à leur ischémie, mais sans doute associée à une agénésie musculaire. Rappel de la difficulté du traitement de semblables lésions.

3° *Discussion étiologique à propos des cirrhoses du foie*, par J. Merlihot, P. A. Hervé et R. Granier.

En général, le diagnostic étiologique est facile : cirrhose éthylique ou cirrhose post-hépatitique. Parfois ce diagnostic est beaucoup plus difficile et l'on tombe dans le domaine des raretés cliniques. Présentation de 3 cirrhoses de diagnostic difficile : syndrome de Budd-Chiari diagnostiqué par S. P. G. ; cirrhose de la femme à la cinquan-

taine hyperprotidémique, hyperglobulinémique avec présence d'englobulines dans le sérum ; cirrhose par péricardite calcifiante.

4° *Intérêt de la biopsie rectale dans le diagnostic des bilharzioses non confirmées. Amélioration technique d'examen*, par J. Carrier-Clerambault, A. Capron et A. Dodin.

A propos de quelques observations de bilharzioses anciennes ne faisant plus leur preuve parasitologique, les auteurs rappellent l'intérêt de la biopsie rectale. Ils introduisent dans ce travail une amélioration technique d'examen fondé sur l'éclaircissement des prélèvements au chloral-lacto-phénol.

5° *Préparation du vaccin contre la poliomyélite du porc* (M. de Teschen). *Documents photographiques*, par H. Serres et P. Bourdin.

Le laboratoire de l'Élevage prépare un vaccin contre la maladie de Teschen des porcs, qui sévit à Madagascar. C'est la technique de culture des tissus qui est utilisée pour la multiplication de l'ultra-virus (microphotographies). Les différentes phases de préparation et vérification sont présentées et commentées.

SÉANCE DU 3 MAI 1960

1° *Contribution à la connaissance de l'étiologie des rhinopharyngites non bactériennes*, par P. Sureau.

Des recherches de virus ont été faites chez une centaine d'enfants souffrant de rhino-pharyngites aiguës non purulentes. Les tentatives d'isolement ont été pratiquées par inoculation de cultures cellulaires KB et par inoculation aux souriceaux.

Les prélèvements consistaient en frottis de gorge et prélèvements de selles.

En ne tenant compte que des cas où le virus a été isolé à partir du frottis, l'étiologie a été précisée dans 18 cas comprenant : 8 virus coxsackie B, 3 virus herpétiques et 8 adénovirus.

2° *Contribution à l'étude de l'E. C. G. dans la fièvre typhoïde. Premières considérations à propos de 150 E. C. G. chez 100 malades*, par Ed. Bertrand et J. C. Carré.

Étude analytique. Les auteurs confirment la fréquence des anomalies E. C. G. (72 0/0) ; leur prédominance aux 2e, 3e et 4e septé-

naires ; leur moindre fréquence chez les sujets ayant reçu un traitement anti-infectieux. Ils ont observé : *a)* des troubles du rythme, surtout des tachycardies (sup. à 120 = 22 0/0, sup. à 100 = 56 0/0, inf. à 70 = 4,6 0/0, arythmie sinusale) ; *b)* des troubles de la conduction = allongement du PR, mais aussi de QT ; blocs droits partiels, type Wilson ; *c)* d'importantes et très fréquentes anomalies de réponse au réflexe oculo-cardiaque ; *d)* une opposition axiale dans 20 0/0 des cas ; *e)* des anomalies du ventriculogramme dans 51 0/0 des tracés, portant en général sur ST-T.

Essai de synthèse en vue de répartir les anomalies observées parmi les syndromes électriques classiques.

3° *La drépanocytose à Majunga*, par M. Fouchet, Razavamahaleo et Fournié.

Étude succincte de dix observations de drépanocytose recueillies à l'hôpital mixte de Majunga. Sont rapportées trois observations de forme anémique et sept de forme non anémique.

L'accent est mis sur l'intérêt de la recherche des formes hépato-splénomégaliques de l'enfance et des formes latentes venant aggraver une autre affection.

4° *Deux premiers cas de sicklanémie confirmés par l'électrophorèse de l'hémoglobine*, par M. Fouchet, Razavamahaleo et Fournié.

Chez 2 garçons Sakalava, présentant une anémie hémolytique, le test de falciformation provoquée et la mise en évidence à l'électrophorèse sur papier d'une tache unique et massive d'Hb migrant plus lentement que l'Hb adulte permettent d'affirmer qu'il s'agit dans les deux cas d'une forme homozygote de l'hémoglobinose « S ».

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU 9 MAI 1960

A propos de la guérison d'un brûlé à 75 0/0 par essence, par J. F. Blanc.

A propos de la guérison d'un Africain, brûlé à 75 0/0, par un traitement assez standard, l'auteur met l'accent sur l'importance pronostique actuelle du choc initial qui, par les lésions organiques centrales qu'il peut entraîner (Christophe), conditionne tant l'évolution immédiate que tardive maintenant que les autres éléments de la maladie du brûlé bénéficient de thérapeutiques efficaces.

Résultat fonctionnel inespéré d'une arthroplastie du coude après broiement ouvert articulaire, par R. Fustec et S. Touré.

Les auteurs présentent un fracas ouvert par balle d'un coude droit, réalisant une véritable pulvérisation articulaire. Ils ont traité cette blessure tout d'abord en faisant un parage chirurgical précis, dont ils rappellent les règles et impératifs. Ils ont transposé le nerf cubital systématiquement en avant.

Trois mois plus tard, ils ont pratiqué une tentative de construction d'une néo-articulation en utilisant de la peau, rejetant de propos délibéré une arthrodèse (difficile d'ailleurs à réaliser en pareil cas) et gardant cette possibilité en cas d'échec ou de complications nouvelles ultérieures.

Le résultat fonctionnel n'est pas excellent, mais convenable ; qualifié d'inespéré et apprécié du blessé bien que l'aspect radiologique final ne soit pas flatteur.

Lupus érythémateux disséminé, par A. Basset, P. Hocquet et A. M. Sow.

Les auteurs rapportent l'observation d'une malade atteinte de lupus érythémateux disséminé. C'est, à leur connaissance, le premier cas publié en Afrique.

Cette observation présente un grand intérêt au triple point de vue diagnostique, étiopathogénique et thérapeutique.

Présence de Balantidium coli *chez les porcs d'un village Sérère : découverte d'un cas humain*, par M. Larivière, P. Hocquet, J. Lapierre et P. Camerlynck.

Il s'agit du deuxième cas de balantidiose humaine signalée au Sénégal.

La source de contamination est représentée par les porcs dont l'élevage est important dans ce village. L'examen des déjections de 30 porcs a en effet montré un taux d'infestation de 85 0/0.

La maladie hémolytique du nouveau-né existe-t-elle vraiment chez l'Africain ? par J. LINHARD.

La maladie hémolytique du nouveau-né, qui en principe doit exister chez l'Africain, est certainement exceptionnelle puisque jusqu'à présent il n'en n'a pas été signalé de cas avec preuves biologiques pour les confirmer.

Il semble donc que l'injection de sang Rhesus positif à individus Rhesus négatif puisse être pratiquée, faute de mieux, sans avoir à craindre les mêmes incidents que chez les Européens.

Chondromyxome maxillo-nasal. A propos d'un cas à développement exceptionnel, par J. REYNAUD, CL. RICHIR, J. BEL et L. DIOP.

A propos d'un cas de chondromyxome maxillo-nasal, opéré chez un malade de 58 ans, les auteurs soulignent la rareté de ces tumeurs, en particulier chez les sujets âgés ; ils évoquent les hypothèses histogénétiques et leurs corollaires diagnostiques.

A propos d'une enquête sur le pian en Haute-Volta, par A. BASSET, H. BOIRON et Mme BASSET.

Une courte enquête en Haute-Volta a montré la persistance de foyers pianiques dans les régions frontières. Les auteurs insistent sur les difficultés du diagnostic entre le pian et la syphilis, diagnostic qui ne peut être étayé par la sérologie ; ils rappellent à ce propos la théorie uniciste de HENTSCH.

Considérations préliminaires sur les bactériophages, par P. KIRSCHE et Mme GOUEFFON.

La recherche et le titrage des bactériophages anti-typhi Vi et anti-coli dans les eaux de surface de Dakar a montré la permanence de la pollution d'origine fécale ; elle a fourni la preuve que la fièvre typhoïde est endémique en milieu africain, endémie entretenue par les nombreux porteurs de germes polluant abondamment le milieu extérieur.

Les risques de contagion par l'eau de mer baignant certaines plages sont réels. Il n'a pas été trouvé de bactériophages anti-pesteux ni anti-cholérique, bien que la peste et le choléra aient sévi à Dakar dans le passé.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1960, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 3437, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS.
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. (31.0566), LAVAL, N° 4165. — 10-1960.

PÉRIODIQUES

REÇUS A LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

Acta Leidensia scholae Medicinae (Leiden).
Acta Medica Italica di Malattie infettive e parassitarie (Naples).
Acta Medica Philippina (Manille).
Acta Tropica. Revue des Sciences Tropicales et de Médecine Tropicale (Bâle).
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Baltimore).
Anais do Instituto de Medicina Tropical (Lisbonne).
Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (Bruxelles).
Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo (Montevideo).
Annali di Medicine Navale e Tropicale (Rome).
Annals of Tropical Medicine and Parasitology (Liverpool).
Archives de l'Institut d'Hessarek (Téhéran).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et du territoire de l'Inini et publications (Cayenne).
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger).
Archives de l'Institut Pasteur du Maroc (Casablanca).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe (Basse-Terre).
Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique (et Rapports) (Fort-de-France).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (Tunis).
Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar (Tananarive).
Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie (Bucarest).
Archivio Italiano di-Scienze Mediche Tropicali et di Parassitologia (Rome).
Archivos Venezolanos de Patologia Tropical y Parasitologia Médica (Caracas).
Australian Veterinary Journal (Sydney).
Bulletin Agricole du Congo Belge (Bruxelles).
Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (Bâle).
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Bulletin de l'Institut d'Études Centrafricaines O. R. S. T. O. M. (Paris et Brazzaville).
Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française (Dakar).
Bulletins et Mémoires de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar (Dakar).
Bulletin Signalétique d'Entomologie Médicale et Vétérinaire (O. R. S. T. O. M., Paris).
Central African Journal of Medicine (Salisbury).
Chinese Medical Journal (Pékin).
Compte Rendu de l'Académie des Sciences d'Outre-Mer (Paris).
Constantine Médical (Constantine).
Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Dermatologia (México).
International Journal of Leprosy (New Orleans).
Journal of Helminthology (Londres).
Journal of Tropical Pediatrics (New Orleans).
Kuba, Revista de Medicina Tropical y Parasitologia (Cuba).
Médecine Tropicale (Marseille).
Medicina Tropical (la) (Madrid).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).
Maroc Médical (Casablanca).
Missao de Combate as Tripanosomiases (Lourenço Marques).
Office International des Epizooties (Bulletins et Statistiques) (Paris).
O Hospital (Rio de Janeiro).
Parassitologia (Rome).

Publications de la F. A. O.
Publications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiase (Léopoldville).
Rapports sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville (Brazzaville).
Rapport annuel sur le fonctionnement technique des Instituts Pasteur du Vietnam (Saigon).
Review of Applied Entomology (Londres).
Revista Brasileira de Leprologia (São Paulo).
Revista Brasileira de Malariologia e doenças Tropicais (Rio de Janeiro).
Revista Iberica de Parasitologia (Grenade).
Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (Mexico).
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (São Paulo).
Revue de Médecine et d'Hygiène d'Outre-Mer (Paris).
Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux (Alfort).
Revue de Médecine Navale (Métropole et Outre-Mer) (Paris).
Rivista di Malariologia (Rome).
Rivista di Parassitologia (Rome).
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (Londres).
Tropical Diseases Bulletin (Londres).
Tropical and Geographical Medicine (Amsterdam).
Zeitschrift für Bakteriologie, Tropenmedizin und Parasitologie (Stuttgart).
Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene (Originale et Referate) (Stuttgart).